



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Física

**Influencia del medio sobre el
comportamiento cinético y mecanístico de
reacciones orgánicas**

M^a LUZ RAPOSO BARREIRA

Santiago de Compostela, a 25 de Junio del 2012



D. Luís García Río, Catedrático de Química Física, Dña. M^a Rita Paleo Pillado, Profesora Titular de Química Orgánica y D. Pedro Rodríguez Dafonte, Profesor Titular del Departamento de Química Física, de la Universidad de Santiago de Compostela

CERTIFICAN

Que el trabajo descrito en esta memoria con el título **“Influencia del medio sobre el comportamiento cinético y mecanístico de reacciones orgánicas”** que presenta Dña. M^a Luz Raposo Barreira, Licenciada con Grado en Química, para optar al Grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Física de la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela a 25 de Junio del 2012

Fdo.: Luís García Río

Fdo.: M^a Rita Paleo Pillado

Fdo.: Pedro Rodriguez Dafonte

Dedicado a la memoria de mi padre,
Juan José Raposo Escudero

Agradecimientos

Si hay algo que interesa a todo el mundo en una tesis doctoral son los agradecimientos y, sin embargo, aunque ocupa las primeras páginas es la última en redactarse. Por ello, y estoy segura, olvidaré mencionar a personas que han contribuido aportando un grano de arena. A todas ellas, perdón y muchas gracias.

De quien no puedo olvidarme es de mis directores, Dr. D. Luís García Río, Dra. Dña. M^a Rita Paleo Pillado y Dr. D. Pedro Rodríguez Dafonte, por invitarme a formar parte de este grupo, por sus orientaciones y ayuda sin los que este trabajo no hubiese visto la luz. Al Dr. D. F. Javier Sardina López, Dr. D. José Ramón Leis Fidalgo y Dra. Dña. M^a Mercedes Parajó quienes también forman parte de la familia del grupo RECA.

Mis compañeros que han sido muchos y que resumiré como argentinos, chilenos, españoles (químicos-físicos y orgánicos) y como no, portugueses. Mil gracias por los cafés, tertulias, la ayuda prestada en mi trabajo y en las mudanzas...por una atmósfera de trabajo inmejorable e irrepetible.

Al soporte técnico y con quien es siempre un placer mantener una conversación, Carlos Nuñez.

Fuera de las puertas del laboratorio, no podría ni quisiera olvidarme de Ángeles Peña, Cris Pastoriza e Iván Freire. Hemos compartido muchos momentos y no tengo palabras para expresar mi gratitud.

A mis amigos, Rocío, Fran, María, Irene, Ángela y Juan, por ilusionaros conmigo en este proyecto, por vuestra paciencia y apoyo incondicional.

A Roge, quien fue sin duda el motor de este trabajo y estuvo a mi lado muchos años.

Por último y más importante, quisiera dar las gracias a mis padres Juan y Luz y a mi hermano Juan, nada de esto sería posible sin vosotros a mi lado.

Abreviaturas

A	absorbancia
AOT	bis(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico
ATP	adenosintrifosfato
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bn	bencilo
Bu	butilo
CHA	ciclohexilamina
CIP	par iónico de contacto
COSY	espectro de correlación homonuclear
D	coeficiente de difusión
DME	1,2-dimetoxietano
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea
DMSO	dimetilsulfóxido
DOSY	espectroscopia de difusión optimizada
EIC	efecto isotópico cinético
Es	parámetro estérico
18C6	éter corona
ET	valor de polaridad
Et	etilo
glima	etilenglicoldimetiléter
HMPA	hexametilfósforamida
HOESY	Efecto Heteronuclear Overhauser
iC ₈	isooctano
IR	infrarrojos

<i>J</i>	constante de acoplamiento
<i>K</i>	constante de equilibrio
<i>k</i>	constante de velocidad
LDA	diisopropilamiduro de litio
Me	metilo
MeO	metoxilo
MNTS	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamida
NBS	<i>N</i> -bromosuccimida
NOE	efecto nuclear Overhauser
<i>P</i>	parámetro de empaquetamiento crítico
<i>pec</i>	relación de empaquetamiento
Ph	fenilo
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N''</i> -pentametildietilentriamida
POPC	1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina
PVC	policloruro de vinilo
ol	olefina
o/w	microemulsiones oil in water
RMN	resonancia magnética nuclear
<i>S_N1</i>	sustitución nucleofila unimolecular
<i>S_N2</i>	sustitución nucleofila bimolecular
SSIP	par iónico separado por el disolvente
<i>t</i> _{1/2}	tiempo de vida media
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletildiamina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametilciclohexanodiamina
TS	estado de transición
UV	ultravioleta
VIS	visible
w/o	microemulsiones water in oil

Índice

PRÓLOGO

PRIMERA PARTE

"Reacción de etanólisis de *N*-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamidas en presencia de etóxidos alcalinos"

1. INTRODUCCIÓN	3
2. INFORME BIBLIOGRÁFICO	5
2.1. Nitrosocompuestos	5
2.1.1. Nitrosación	6
2.1.2. Hidrólisis	12
2.1.3. Transnitrosación	13
2.2. Catálisis e inhibición por metales alcalinos	18
2.2.1. Mecanismo de reacción	21
-Número de interacciones en la ecuación de Hammett	22
-Correlaciones con σ^+	23
-Correlaciones con σ^-	25
-Efecto del cambio de sustituyente	26
-Limitaciones de la ecuación de Hammett	28
-Mecanismo	28

3. MÉTODO EXPERIMENTAL	33
3.1. Reactivos	33
3.1.1. Disolvente	34
3.1.2. Síntesis de las <i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-bencenosulfonamidas susti-	
tuidas en la posición <i>para</i>	34
3.1.2.1. Síntesis de <i>N</i> -metil-bencenosulfonamidas	34
3.1.2.2. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-bencenosulfonamidas	34
3.2. Método Shinn	37
3.3. Pureza de los reactivos	38
3.4. Equipos instrumentales	38
3.5. Método de análisis cinético	39
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1. Estabilidad de las <i>N</i>-nitrosobencenosulfonamidas	41
4.2. Reactividad de la MNTS con etóxidos alcalinos en etanol	42
4.3. Efecto de añadir agentes complejantes sobre la reacción de	
la MNTS con etóxidos alcalinos	47
4.4. Influencia de sales sobre la reacción	54
4.4.1. Influencia del perclorato de litio sobre la reacción de la MNTS	
con LiOEt	54
4.4.2. Influencia del yoduro potásico sobre la reacción de la MNTS	
con KOEt	55
4.5. Influencia del etóxido de sodio sobre distintas <i>N</i>-metil-<i>N</i>-	
nitroso-bencenosulfonamidas sustituidas en la posición	
<i>para</i>	56
5. CONCLUSIONES	65
Bibliografía	67

SEGUNDA PARTE

"Estudio cinético de la reactividad de organolíticos. Litiación con Butillitio"

1. INTRODUCCIÓN	73
2. INFORME BIBLIOGRÁFICO	75
2.1. Compuestos organometálicos	75
2.2. Compuestos organolíticos	76
2.2.1. Estructura de los compuestos organolíticos	76
2.2.1.1. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos	78
2.2.1.2. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante difracción de rayos X	79
2.2.1.3. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante métodos espectroscópicos. Espectroscopia IR y RAMAN	79
2.2.1.4. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante métodos espectroscópicos. Espectroscopia UV-Vis	80
2.2.1.5. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante métodos espectroscópicos. Espectroscopia de RMN	82
-Método basado en el acoplamiento escalar ^6Li - ^{13}C	82
-Método de la huella isotópica	83
-Valoración con hexametilfosforamida	86
- ^1H , ^6Li HOESY (Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy)	87
-DOSY: Diffusion Ordered NMR Spectroscopy	89
2.2.2. Estructura del Butillitio	91
2.3. Reactividad de compuestos organolíticos	98
2.4. Desprotonación	103
2.4.1. Desprotonación α al oxígeno	105

2.5. Determinación de la acidez termodinámica de compuestos hidrocarbonatados	108
3. MÉTODO EXPERIMENTAL	117
3.1. Reactivos	117
3.1.1. Reactivos comerciales	117
3.1.2. Disolventes	118
3.1.3. Síntesis de reactivos	119
3.2. Preparación de las disoluciones	122
3.3. Preparación de las muestras	122
3.4. Instrumentación	123
3.5. Método de análisis cinético	124
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	125
4.1. Reacción de desprotonación del bencil metil éter	125
4.2. Influencia de la acidez sobre la reacción de desprotonación	146
4.2.1. Reacción de desprotonación del bencil metil éter a -40°C	146
4.2.2. Reacción de desprotonación sobre difenil y trifenilmetano	148
4.2.3. Reacción de desprotonación sobre alquibenciléteres	151
5. CONCLUSIONES	159
Bibliografía	161

TERCERA PARTE

“Bromación de alquenos en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O”

1. INTRODUCCIÓN	165
2. INFORME BIBLIOGRÁFICO	167
2.1. Surfactantes	167
2.2. Microemulsiones	170
2.2.1. Estructura de las microemulsiones	171
2.2.2. Estructura del agua en las microemulsiones	174
2.2.3. Influencia de las microemulsiones sobre la reactividad	176
2.3. Bromación de alquenos	178
2.3.1. Mecanismo de la bromación de alquenos en disolución	179
-Formación de dibromuros de alquilo	179
-Formación de bromohidrinas	180
-Etapa lenta: formación del ión bromonio	181
2.3.2. Influencia de los sustituyentes de la olefina y del medio sobre la velocidad de reacción	185
2.3.3. Bromación de alquenos en microemulsiones	190
3. MÉTODO EXPERIMENTAL	193
3.1. Reactivos	193
3.1.1. Reactivos comerciales	193
3.1.2. Síntesis de difeniletilenos sustituidos	194
3.2. Preparación de las disoluciones de reacción	195
3.3. Instrumentación	196
3.4. Método de análisis cinético	196
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	197
4.1. Reacción de bromación de alquenos	197
4.2. Reacción de bromación en la interfase	215
4.3. Reacción de bromación del POPC	221

4.4. Efecto de los sustituyentes en la reacción de bromación de difeniletilenos	228
4.5. Bromación del alcohol alílico en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O	240
4.6. Bromación del 4-MeO-DPE en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O	244
 5. CONCLUSIONES	 257
 Bibliografía	 259

PRÓLOGO

La rapidez con la que se produce una transformación química es un aspecto muy importante tanto desde el punto de vista del conocimiento del proceso como de su utilidad industrial. La elección de un disolvente apropiado permite el control cinético y termodinámico de una reacción química llegando a ser, en ocasiones, un factor más determinante que los efectos inductivos o estéricos.

En esta memoria hemos estudiado la influencia del medio sobre el comportamiento cinético y mecanístico de reacciones orgánicas mediante espectroscopia UV-VIS.

La primera parte está dedicada al estudio de la reactividad de *N*-nitrososulfonamidas, compuestos que han gozado de gran atención debido a su carácter cancerígeno y sensibilizante. Por ejemplo, la hidrólisis básica de las *N*-metil-*N*-nitrososulfonamidas produce diazometano, un poderoso agente alquilante del ADN. El efecto cancerígeno puede ser incluso mayor considerando la posibilidad de transferencia del grupo nitroso a otros sustratos por un proceso de transnitrosación. Además, estos compuestos presentan una actividad bioquímica compleja debido a la existencia de dos centros reactivos, el nitrógeno del grupo nitroso y el azufre del grupo sulfonilo. Estudios previos realizados en nuestro laboratorio han demostrado que nucleófilos pobres como SNC^- , I^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ y SO_3^{2-} reaccionan exclusivamente a través del grupo nitroso. Los resultados expuestos en este trabajo sobre la reactividad de las *N*-nitrobenzenosulfonamidas en presencia de etóxidos alcalinos muestran que el ataque se produce exclusivamente

sobre el átomo de azufre y que la adición de iones metálicos tiene un efecto catalizador que aumenta al incrementarse el tamaño del ión como consecuencia de la estabilización del estado de transición.

La segunda parte está dedicada a la reacción de litiación en THF con butillitio. Los compuestos organolíticos en disolución presentan diferentes estados de agregación e incluso mezcla de ellos, siendo los principales responsables de la diferencia de reactividad observada. En disolventes polares como el THF, son pocos los datos cinéticos y mecanísticos publicados debido a la alta reactividad que presentan estas especies, lo que hace necesario trabajar a temperaturas muy bajas y en ausencia total de aire y agua. Con estos requisitos hemos desarrollado un método sencillo que permite el estudio cinético por espectroscopía UV-VIS. Los resultados obtenidos muestran que el comportamiento cinético observado es consecuencia del agregado dímero presente en disolución y que, además, para aquellos carbaniones que presentan un heteroátomo (oxígeno) en α la reacción de litiación no está controlada únicamente por el pKa, sino por un primer paso que corresponde a una precomplejación Li-O.

Finalmente el último apartado de esta Tesis Doctotal, lo constituye la reactividad orgánica en medios heterogéneos: microemulsiones AOT/isooctano/agua. Las microemulsiones permiten simular sistemas biológicos como membranas celulares o cavidades enzimáticas, y además solucionar el problema de incompatibilidad y solubilidad entre distintos reactivos, como por ejemplo entre alquenos y agua, pudiendo cambiar la velocidad de los procesos, el mecanismo por el que transcurren o incluso la morfología y el tamaño de los productos formados. Hemos estudiado el efecto cinético y mecanístico que este medio ejerce sobre la reacción de bromación de olefinas. La reacción tiene lugar en la interfase y en general a través de un mecanismo disociativo, en el que la primera etapa es la formación de un intermedio catónico para dar lugar a un proceso rápido de formación de productos. Sin embargo si aumentamos la densidad electrónica sobre la olefina se puede forzar un cambio en el mecanismo, pasando a ser la etapa lenta la formación de los productos como ocurre con el 4-MeO-DPE.

Primera Parte

**“Reactividad de *N*-metil-*N*-nitroso-
bencenosulfonamidas en presencia de etóxidos
alcalinos”**

1. INTRODUCCIÓN

Un nitrosocompuesto es una molécula que posee en su estructura el grupo funcional $\text{N}=\text{O}$. Por tanto, atendiendo a la naturaleza del átomo al que se encuentra unido este grupo funcional, podemos hablar de O-, S-, N- o C-nitrosocompuestos.

El estudio de las reacciones de nitrosación despertó un gran interés desde el siglo XIX, pero el descubrimiento en 1960 del carácter cancerígeno de la *N*-nitrosodimetilamina¹ propició un incremento del estudio de las reacciones y propiedades químicas y biológicas de los *N*-nitrosocompuestos. La Organización Mundial de la Salud incluye a las *N*-nitrosaminas en la familia de cancerígenos más importantes para la salud del hombre.² Una de las fuentes de mayor riesgo para el hombre es la generación *in vivo* bajo condiciones ácidas (por ejemplo en el estómago) de *N*-nitrosocompuestos a partir de sustratos *N*-nitrosables y de agentes nitrosantes, que penetran en el organismo a través de la piel (intacta) o como consecuencia de su utilización como aditivos alimenticios; aunque la generación *in vivo* tiene que ser considerada en conexión con efectos catalizadores e inhibidores.

Al interés biomédico se une el interés fisicoquímico de los procesos de nitrosación, que son unas reacciones extraordinariamente ricas en posibilidades mecanísticas. Algunas reacciones son ahora bien conocidas y, en muchos casos, la efectividad de las especies nitrosantes ha sido establecida después de un estudio cinético. De este modo, simplemente seleccionando

adecuadamente las condiciones experimentales podemos estudiar procesos controlados por difusión, catálisis ácida, catálisis básica, catálisis nucleófila, efectos isotópicos, etc.

Los principales agentes nitrosantes conocidos (NO^+ , N_2O_3 , XNO) son utilizados en medios de acidez moderada o fuerte. Este grupo de agentes nitrosantes se complementa con los nitritos de alquilo que son utilizados preferiblemente en condiciones de basicidad moderada o fuerte. Queda, por tanto, un intervalo de pH comprendido entre 4-9 donde los agentes nitrosantes tradicionales no son eficaces. El problema se puede solventar mediante la utilización de *N*-nitrososulfonamidas, que son estables en ese intervalo de acidez.

En este trabajo hemos estudiado mediante espectroscopia UV-VIS la reactividad de una serie de *N*-metil-*N*-nitrosobencenosulfonamidas con etóxidos alcalinos en etanol anhidro.

El objetivo ha sido establecer el mecanismo de la reacción, para lo cual ha sido necesario introducir agentes complejantes en el medio. A continuación hemos estudiado el efecto que tiene sobre el mecanismo el sustituyente en la posición *para* del benceno.

2. INFORME BIBLIOGRÁFICO

2.1. NITROSOCOMPUESTOS

Los nitrosocompuestos, como hemos dicho en la introducción, son moléculas que poseen en su estructura el grupo funcional N=O. Atendiendo a la naturaleza del átomo al que se encuentren unidos tenemos O-, S-, N- o C-nitrosocompuestos. Nos centraremos en las nitrososulfonamidas que son el objeto de nuestro estudio.

Las nitrososulfonamidas (figura 2.1) son los productos de la reacción de las sulfonamidas con un agente nitrosante. La estructura de estos compuestos es, a primera vista similar a la de las *N*-nitrosamidas, pero el grupo sulfonilo, al contrario de lo que ocurre con el carbonilo, parece no tener capacidad para deslocalizar el par electrónico del nitrógeno.

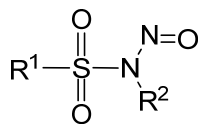


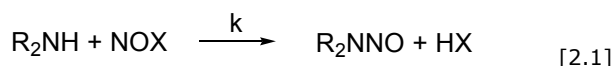
Figura 2.1. Estructura general de una nitrososulfonamida.

Diversos estudios realizados con sulfonamidas³⁻⁵ han determinado la disponibilidad de carga en el oxígeno del grupo sulfonilo midiendo las constantes de formación de compuestos formados entre sulfonamidas y moléculas capaces de establecer interacciones de enlace de hidrogeno. Los resultados muestran ausencia de estabilización por resonancia debida probablemente a que los orbitales *d* del azufre actúan como un tapón para los electrones π donados por el nitrógeno. El efecto del grupo sulfonilo debe ser fundamentalmente inductivo.

2.1.1. NITROSACIÓN

Las reacciones de *N*-nitrosación son frecuentes en síntesis orgánica y tienen grandes aplicaciones industriales (reacciones de diazotación y formación de azocompuestos). Dada la importancia de estas reacciones han sido ampliamente estudiadas.⁶

La reacción de nitrosación consiste en introducir el grupo NO- en una molécula y así, por ejemplo, las reacciones de *N*-nitrosación responden a la ecuación general 2.1 donde R₂NH es el sustrato nitrosable y XNO el agente nitrosante.



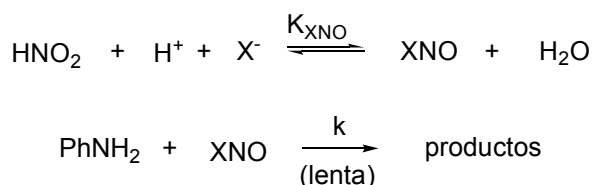
En general la nitrosación es llevada a cabo por compuestos que generan el ión nitrosonio, NO⁺, y menos a menudo por óxido nítrico, NO. El ión nitrosonio se obtiene en medios fuertemente ácidos o con sales sólidas (por ejemplo NO⁺BF₄), pero también se obtiene de agentes nitrosables lábiles del tipo Y-NO, donde Y puede ser un anión estable como Cl⁻ y NO₂⁻ o bien, una molécula neutra.

Durante algún tiempo existió polémica sobre la naturaleza del agente nitrosante, en base a si era el ión nitrosacidio, H₂NO₂⁺, o el ión nitrosonio, NO⁺, producto de la deshidratación del primero.

En condiciones de elevada acidez la especie nitrosante efectiva es el NO^+ , como prueba el hecho de que a concentraciones altas de ácido perclórico (58% en peso) desaparezcan las bandas características del ácido nitroso en el espectro UV y aparezca una nueva banda centrada a 260 nm, que no varía al hacerlo el porcentaje de ácido en el medio (lo que descarta al ión nitrosacidio). Sin embargo, en condiciones de acidez moderada no hay pruebas conclusivas que permitan establecer cuál es el agente nitrosante efectivo.

Hammett⁷ estudió la reacción de diazotación de la anilina (PhNH_2) en medio ácido y encontró su ecuación de velocidad, ecuación 2.2, suponiendo la formación rápida de un haluro de nitrosilo (XNO) en un equilibrio previo a la etapa determinante de la velocidad de la reacción, que sería el ataque del haluro de nitrosilo sobre el sustrato no protonado de acuerdo con el esquema 2.1.

$$v = k[\text{PhNH}_2][\text{H}^+][\text{HNO}_2][\text{X}^-] \quad [2.2]$$



Esquema 2.1

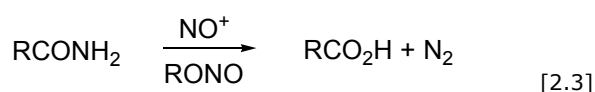
Este mecanismo fue confirmado por Hughes y Ridd^{8,9} que lograron encontrar condiciones experimentales en las que la etapa lenta es la propia formación del haluro de nitrosilo.

Los valores de la constante de velocidad del ataque de las aminas primarias sobre los haluros de nitrosilo (k en el esquema 2.1) son prácticamente independientes de la basicidad de las mismas.¹⁰ Este hecho, junto al valor de la constante, próximo a $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, sugiere que el proceso está controlado por difusión de los reactivos.

La nitrosación de aminas primarias no se detiene en la formación de nitrosocompuestos debido a la presencia de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno. Sin embargo, en los últimos años se le ha dedicado

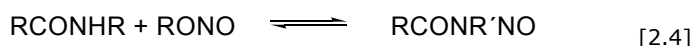
mucha atención ya que su formación espontánea en condiciones de acidez, como ocurre en el estómago, ha promovido estudios como los llevados a cabo por Casado y cols.¹¹⁻¹⁴ sobre la nitrosación de aminoácidos primarios cuyo producto de nitrosación son las lactonas, agentes con gran poder alquilante del ADN.

El mecanismo de *N*-nitrosación de amidas ha sido muy estudiado.¹⁵⁻¹⁸ Como ocurre con las *N*-nitrosaminas, las *N*-nitrosamidas primarias no son estables, por lo que la reacción no se detiene en su formación sino que se produce una reacción de desaminación dando el correspondiente ácido carboxílico y una molécula de nitrógeno tal y como muestra la ecuación 2.3.



Estas reacciones deberían ser mucho más lentas que las correspondientes aminas debido a la presencia del grupo carbonilo que retira carga del nitrógeno de la amida, haciéndolo menos nucleófilo. Sin embargo, la diferencia de pK_a de las aminas y de las amidas, hace que las últimas a la misma concentración de ácido estén menos protonadas que las primeras, habiendo mucha más cantidad de amida libre, lo que hace que a menudo las amidas se nitrosen más rápidamente que las aminas.

Las amidas secundarias reaccionan de un modo similar para dar las correspondientes nitrosamidas mediante un proceso reversible, de acuerdo con la ecuación 2.4, que origina *N*-nitrosocompuestos estables.



Inicialmente se creía que el mecanismo de nitrosación de las amidas era similar al de las aminas. Los primeros estudios cinéticos sobre *N*-nitrosación de amidas fueron realizados por Bruylants y cols.¹⁹ que investigaron la reacción entre ácido nitroso y la acetamida en presencia de ácido clorhídrico. Encontraron una ecuación de velocidad que era de orden uno en cloruro, en amida, en protones y en ácido nitroso, lo que parecía indicar que la etapa lenta sería el ataque del ClNO sobre la amida al igual que ocurre en la nitrosación de aminas.

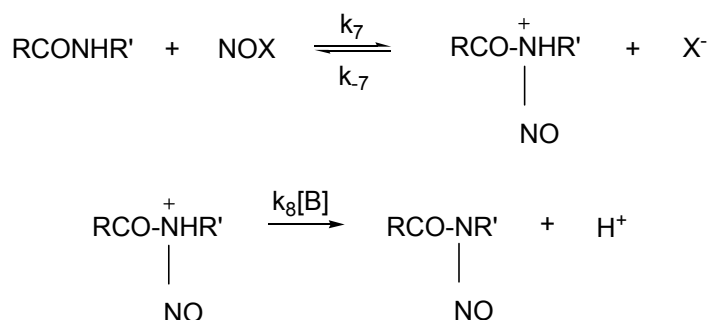
En la década de los 70 Mirvish²⁰⁻²² estudió la nitrosación de diferentes ureas, uretanos y guanidinas en disolución acuosa de ácido nitroso, y encontró que los resultados experimentales se ajustaban en todos los casos a la ecuación 2.5, donde [S] representa la concentración de ureas, uretanos o guanidinas.

$$v = k [S][\text{HNO}_2][\text{H}^+] \quad [2.5]$$

Estos resultados llevaron a proponer un mecanismo en que el agente nitrosante sería el ión nitrosacidio, formando un equilibrio rápido, siendo el ataque de éste sobre la amida la etapa determinante de la velocidad. En la nitrosación de la metilurea, la reacción es catalizada por los iones sulfato y fosfato, iones que no catalizan la nitrosación de aminas. Todo esto parece sugerir que debe haber alguna diferencia entre el mecanismo de la nitrosación de aminas y amidas.

La diferencia más clara es la encontrada por Berry y Challis²³ al estudiar la *N*-butil-*N*-nitrosoacetamida, que no presentaba catálisis por nucleófilos, lo que llevó a pensar que la etapa lenta era la protonación del nitrosocompuesto.

La solución a estos problemas fue dada por Williams¹⁷ y Snyder²⁴ que propusieron un mecanismo para la nitrosación de amidas en el que la etapa limitante no era el ataque del agente nitrosante sobre la amida, sino la transferencia protónica desde la *N*-nitrosamida protonada al medio (esquema 2.2).

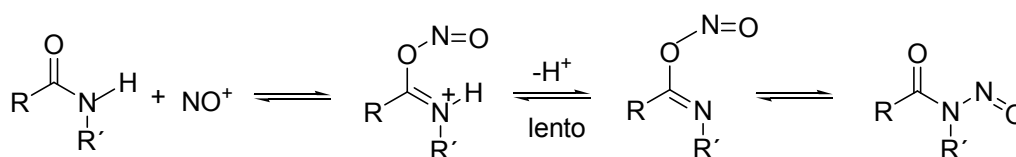


Esquema 2.2

Este mecanismo fue confirmado por Casado y cols.^{16,18} que estudiaron la nitrosación de la *N*-metilurea y *N*-metilacetamida, verificando que esta reacción presentaba catálisis básica general.

En el mecanismo general de amidas se presupone que la nitrosación ocurre directamente en el nitrógeno de la amida, pero estudios previos realizados en este departamento, sugieren que esto no es cierto. Castro y cols.²⁵ estudiaron las reacciones de la *N,N'*-dimetilurea, el *N*-etilcarbamato de etilo y la 2-imidazolidona, así como las correspondientes reacciones de desnitrosación, encontrando catálisis ácido-base general. A través de las medidas cinéticas los autores pudieron determinar el pK_a de la *N,N'*-dimetilurea (-12) y de la 2-imidazolidona (-11.3). Estos valores parecen lógicos pero son incompatibles con los resultados cinéticos. De acuerdo con Eigen,²⁶ estos sustratos tan ácidos deberían transferir el protón al agua a una velocidad que estaría controlada por difusión y, por tanto, no debería existir catálisis básica general.

Estudios posteriores demostraron que la nitrosación ocurre inicialmente sobre el átomo de oxígeno, seguido de la transferencia lenta del protón desde el intermedio *O*-nitrosado al medio y, finalmente, tiene lugar un reordenamiento interno rápido para dar el producto termodinámico más estable, la *N*-nitrosamida, de acuerdo con el esquema 2.3.



Esquema 2.3

Este mecanismo es más consistente con la distribución de la carga en las amidas,²⁷ ya que el ataque ocurre sobre el átomo más nucleófilo. El mecanismo fue confirmado posteriormente por Casado y cols. al estudiar la nitrosación de la fenilurea.²⁸

Por otro lado, algunas *N*-nitrososulfonamidas se utilizan para generar diazometano para síntesis en el laboratorio y como agentes capaces de transferir el grupo nitroso en condiciones de acidez moderada^{29,30} donde los

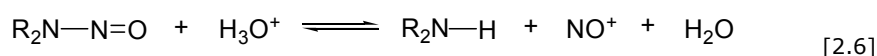
agentes nitrosantes tradicionales (NO^+ y nitritos de alquilo) no son eficaces. A pesar de estas aplicaciones, existen pocos estudios mecanísticos sobre la *N*-nitrosación de sulfonamidas. Sería esperable que las sulfonamidas tuviesen un comportamiento similar a las amidas como consecuencia de la existencia de un grupo electroatractor muy fuerte adyacente al grupo amino. El primer estudio de la desnitrosación de la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (MNTS) fue llevado a cabo por Williams³¹ y presenta las mismas características que la desnitrosación de las nitrosamidas. Estudios cinéticos posteriores³² realizados en nuestro laboratorio sobre la nitrosación-desnitrosación de sulfonamidas nos permiten proponer un mecanismo concertado para este proceso, en el cual la transferencia del protón y la ruptura del enlace $\text{N} \cdots \text{NO}$ ocurren simultáneamente en el estado de transición.

Un comportamiento diferenciador entre las *N*-nitrosaminas, *N*-nitrosamidas y las *N*-nitrososulfonamidas es su capacidad para transferir el grupo nitroso a otros nucleófilos, en un proceso conocido como transnitrosación.^{29,30} Mientras en medio neutro las *N*-nitrosamidas no son sustratos capaces de transferir un grupo nitroso, las *N*-nitrososulfonamidas son agentes nitrosantes eficaces. Este diferente comportamiento puede deberse a que el mecanismo de desnitrosación/nitrosación de las *N*-nitrososulfonamidas sea diferente del que presentan otros *N*-nitrosocompuestos.

La posibilidad de que exista una relación directa entre el mecanismo de desnitrosación de un nitrosocompuesto y su capacidad para transferir el grupo nitroso (transnitrosación) propició nuevos estudios^{33,34} sobre *N*-metil-*N*-nitrosobencenosulfonamidas sustituidas en el anillo aromático, que parecen sugerir un patrón de comportamiento común para aquellos nitrosocompuestos capaces de ser utilizados como agentes transnitrosantes.^{35,36}

2.1.2. HIDRÓLISIS

La hidrólisis ácida ha de ser considerada como una reacción de equilibrio (ecuación 2.6), por lo que a continuación se estudiará tanto la descomposición como el proceso de formación en un medio ácido a partir de los correspondientes sustratos y los agentes nitrosantes.



En medio ácido las *N*-nitrosamidas sufren dos procesos simultáneos de descomposición: la desnitrosación, proceso inverso al de nitrosación, en el cual se genera la amina y ácido nitroso; y la desaminación, proceso de pérdida de una molécula de nitrógeno por el sustrato. El porcentaje de cada uno de los procesos depende tanto de la estructura de la *N*-nitrosamida, como de la acidez del medio, ya que la desnitrosación está más fuertemente catalizada por ácidos que la desaminación.

Estos resultados fueron encontrados por Berry y Challis²³ que estudiaron la descomposición de la *N*-nitroso-*N*-butilacetamida en medio ácido. Se observó que los dos procesos eran de primer orden en sustrato y que ambos presentaban catálisis ácida, pero con distinta dependencia con la concentración de ácido.

Otros sustratos que se semejan a las amidas por la posición del doble enlace son el *N*-nitroso-*N*-acetiltryptofano, la MNTS y las guanidinas. La desnitrosación de los dos primeros compuestos fue también estudiada por Williams y cols.^{31,37} En el caso del MNTS encontraron que la presencia del grupo sulfonilo hace que este sustrato se comporte de modo similar a las nitrosamidas. El proceso no muestra catálisis nucleófila. Confirman que el mecanismo tiene como etapa lenta la protonación del nitrosocompuesto.

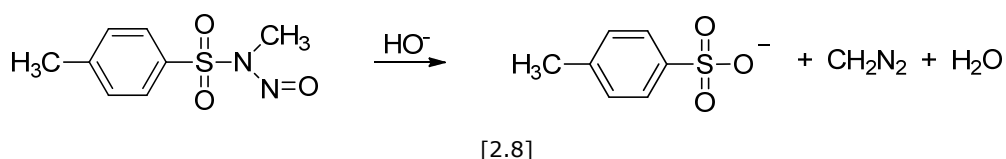
Los *N*-nitrosocompuestos que poseen centros electrófilos como las *N*-nitrosamidas y *N*-nitrososulfonamidas se descomponen en medio básico.

Desde que en 1894 von Pechmann³⁸ encontró que los nitrosocarbamatos en medio básico producen diazoalcanos se han multiplicado el número de estudios sobre la hidrólisis básica de *N*-nitrosocompuestos. Las propiedades carcinogénicas de los nitrosocompuestos

han despertado un nuevo interés por esta reacción, sobre todo en lo que se refiere al mecanismo de alquilación de ácidos nucleicos por los productos de descomposición de las nitrosamidas.

En medio básico la MNTS reacciona por ataque del ión hidroxilo al sulfonilo obteniéndose diazometano como producto de la reacción^{39,40} (ecuación 2.7). La reacción está acelerada por sustituyentes electroattractores que incrementan el carácter electrófilo del grupo SO₂, de este modo facilitan la rotura del enlace S-N.

La cinética de esta reacción fue estudiada,⁴¹ encontrándose que era de orden uno con respecto a la molécula básica y a la nitrososulfonamida, sin influencia significativa de la fuerza iónica.



2.1.3. TRANSNITROSACIÓN

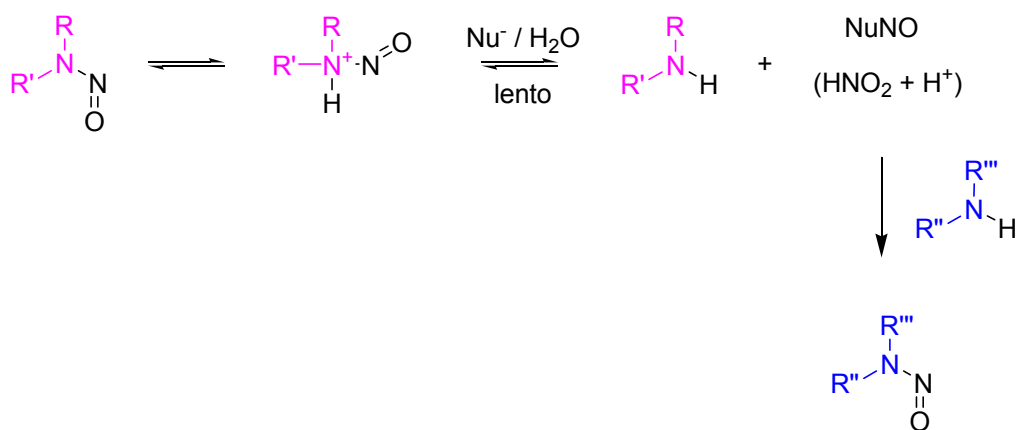
Se denomina transnitrosación al proceso en que el grupo nitroso de un nitrosocompuesto se transfiere a otro sustrato. Tiene importantes repercusiones debido a las propiedades tóxicas,⁴² carcinogénicas,⁴³ mutagénicas⁴⁴ y teratogénicas⁴⁵ de estos compuestos y, además, es un proceso de gran importancia en las condiciones fisiológicas del estómago donde el proceso puede estar catalizado por nucleófilos existentes en el medio.

La transnitrosación se puede dividir en dos tipos, la transnitrosación directa en la que el grupo nitroso se transfiere directamente del nitrosocompuesto al sustrato; y la transnitrosación indirecta en que la ruptura del enlace N-NO genera un agente nitrosante que luego reacciona con un sustrato nitrosable.

La transferencia directa del grupo NO puede ocurrir sin que se forme ningún agente nitrosante intermedio. Este tipo de reacciones se conocen como reacciones de transnitrosación de nitrosaminas, donde tiene lugar la

transferencia directa del grupo nitroso por ataque de un nucleófilo sobre el átomo de nitrógeno del nitrosocompuesto. Este tipo de transnitrosación se encuentra desfavorecida ya que las aminas se encuentran extensamente protonadas al pH que se requiere para la desnitrosación de la nitrosamina donadora del grupo nitroso. Es un proceso de equilibrio, regulado por la velocidades relativas de los dos procesos de nitrosación de la amina receptora y de renitrosación de la amina donadora del grupo nitroso, por lo que la amina donadora tiene que ser más básica que la amina receptora para que la transnitrosación ocurra.

Está bien documentada la transnitrosación de la *N*-metilanilina, y de las anilinas primarias por la *N*-nitrosofenililina. Se observó la formación de *N*-metil-*N*-nitrosoanilina y de sales de diazonio, respectivamente, sin que el proceso se vea catalizado por nucleófilos.^{46,47} Pero si la transnitrosación de una amina por otro nitrosocompuesto se lleva a cabo en presencia de un nucleófilo que catalice la desnitrosación del agente donador del grupo nitroso, y/o catalice la nitrosación de la amina, podrá ocurrir una transnitrosación vía agente nitrosante resultante de la descomposición de la nitrosamina, de acuerdo con el mecanismo que se muestra a continuación (esquema 2.4).



Esquema 2.4

También se puede comprobar que la transnitrosación indirecta ocurre atrapando el ácido nitroso, o alguno de sus derivados, con una especie más reactiva o presente en concentración más elevada, tal como hicieron Williams y cols.³⁷ al estudiar la reacción del *N*-acetil-*N'*-nitrosotriptófano con la 4-

nitroanilina, cuando verificaron que al añadir un exceso de ácido sulfámico no se formaba el ión 4-nitrobenzenodiazonio, que es el producto de la reacción en ausencia de inhibidor.

La transferencia indirecta del grupo nitroso también ocurre con las nitrosamidas, nitrosoureas y nitrosoguaninas. En el caso de las nitrosamidas y de las nitrosoureas, los procesos de desaminación y de hidrólisis compiten con la desnitrosación. Para estos compuestos la desnitrosación no se encuentra catalizada por nucleófilos puesto que la etapa determinante de la velocidad es el ataque del protón sobre el nitrosocompuesto. Esta diferencia en el mecanismo de desnitrosación determina, tal como apuntan Singer y cols.,⁴⁸ que las nitrosamidas tengan una capacidad de transnitrosación muy superior a las de las nitrosaminas.

Aminas, alcoholes, cetonas, etc. pueden ser nitrosadas por los nitritos de alquilo en medio neutro o alcalino. Las transnitrosaciones más estudiadas son aquellas en que están involucradas las aminas.⁴⁹⁻⁵⁵

Casado y cols.^{53,56} al estudiar la nitrosación de la dietilamina por diferentes nitritos de alquilo, observan que la forma reactiva de la amina es la neutra y que se produce una inhibición de la reacción al disminuir la polaridad del medio, lo que está de acuerdo con un estado donde existe cierto grado de separación de cargas. Basándose en los valores del efecto isotópico del disolvente, mayores que la unidad (1.7), y en los de las entropías de activación, muy negativos (-110 a $-170 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$), Casado y cols. sugieren un estado de transición formado por un anillo de seis miembros, donde una molécula de agua asiste la salida del alcóxido. (Figura 2.2).

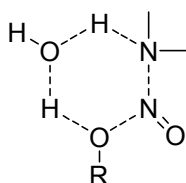
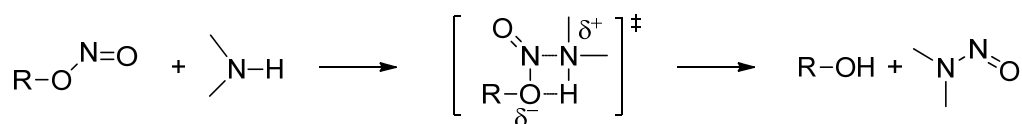


Figura 2.2

Cualquiera de las estructuras propuestas para el estado de transición implica que la salida del grupo alcóxido se ve fuertemente asistida por la solvatación, por lo que la solvatación juega un papel clave cuando la reacción

tiene lugar en un disolvente prótico y polar. Así cuanto más básico sea el grupo saliente más fuerte deberá ser el enlace de hidrógeno con el disolvente. Este hecho permite explicar que la reactividad de los nitritos de alquilo aumente con la capacidad de sus sustituyentes para retirar carga negativa del oxígeno.

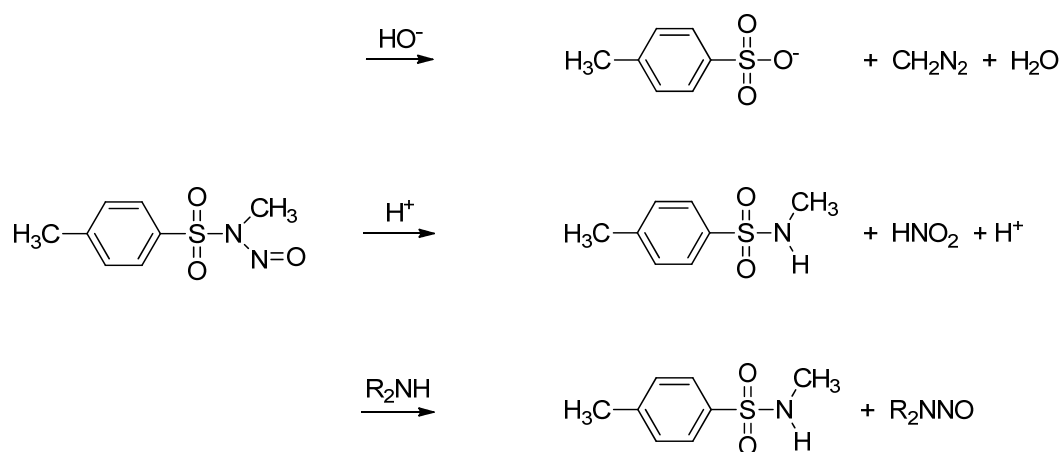
Datos obtenidos en nuestro laboratorio⁵⁰ muestran que utilizando azida como nucleófilo, los valores del efecto isotópico de disolvente y del incremento de entropía de activación son semejantes a los obtenidos con las aminas secundarias, aunque en el caso de la azida no es posible postular un estado de transición de seis miembros. La primera alternativa sería pensar en un estado de transición en que estaría presente una molécula de agua protonando al alcóxido, pero en este caso debería observarse una dependencia del efecto isotópico con la basicidad del grupo saliente, lo que no se observó. Una explicación más convincente es la que resulta de considerar la teoría de los factores de fraccionamiento^{57,58} asumiendo un mecanismo concertado sencillo (esquema 2.5), con un desarrollo de carga parcial negativa en el átomo de oxígeno del alcóxido en el estado de transición. Esta carga se vería fuertemente estabilizada por sustituyentes electroattractores en la cadena alquílica del nitrito de alquilo. Cabe esperar que el grupo saliente se vea fuertemente solvatado mediante la formación de enlaces de hidrógeno. De este modo, los factores de fraccionamiento para los protones de las moléculas de disolvente involucradas en el enlace de hidrógeno pueden originar el efecto isotópico del disolvente observado. Los valores del incremento de la entropía de activación también son consistentes con una fuerte solvatación del grupo saliente.



Esquema 2.5

La *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida, MNTS, es el precursor del diazometano mejor estudiado que puede transferir el grupo nitroso a una gran variedad de nucleófilos en condiciones suaves.⁵⁹⁻⁶² A pesar de su

carácter carcinogénico^{63,64} y sensibilizante⁶⁵ es menos dañino que otros *N*-nitrosocompuestos. La actividad bioquímica del MNTS puede llegar a ser más compleja debido a la existencia de 2 centros reactivos: el átomo de nitrógeno del grupo nitroso y el átomo de azufre del grupo sulfonilo. En presencia de nucleófilos tales como el HO^- o EtO^- (esquema 2.6), que atacan al grupo SO_2 del MNTS, el sustrato se descompone formándose diazometano. Sin embargo, otros nucleófilos como el SCN^- , I^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ y SO_3^{2-} reaccionan exclusivamente con el grupo nitroso originando las correspondientes nitrosaminas⁵⁰ y, en medio ácido dan lugar al proceso de desnitrosación.³²



Esquema 2.6

Estas reacciones fueron estudiadas por Leis y cols.⁴¹ quienes observaron que este sustrato tiene capacidad para nitrosar a aminas primarias, secundarias y terciarias; carbaniones y otros nucleófilos. Este hecho llevó a los investigadores a descartar la hipótesis de un estado de transición de seis miembros similar a los propuestos por Casado y cols.⁵⁴ para los nitritos de alquilo.

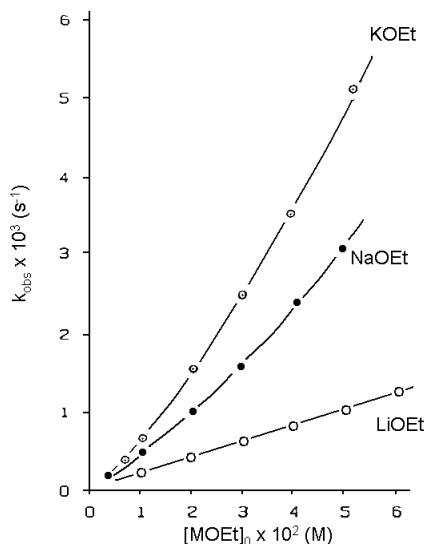
Para finalizar este apartado, subrayar la importancia del MNTS como agente nitrosante en medio básico y neutro, ya que en estos medios no produce los agentes nitrosantes "clásicos" como el NO^+ , N_2O_3 y los haluros de nitrosilo.

2.2. CATÁLISIS E INHIBICIÓN POR METALES ALCALINOS

La transferencia de grupos fosforilos y sulfonilos es una reacción biológica importante directamente relacionada con el transporte de energía y la transmisión de información genética. Estas reacciones están catalizadas por la presencia de enzimas que requieren iones metálicos como cofactores. Como consecuencia se han realizado estudios sobre la influencia en estos sistemas de iones metálicos, aunque siempre han envuelto a cationes divalentes como Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , etc.⁶⁶⁻⁶⁸

Los efectos de los iones metálicos alcalinos en reacciones orgánicas no han gozado de gran atención, aunque el hecho es que esos iones son ubicuos en sistemas biológicos. En células de mamíferos existen altas concentraciones de ión K^+ y pobres del ión Na^+ que se mantienen por medio de bombas de Na^+-K^+ las cuales consumen un tercio del total del ATP que necesitan las células para sus actividades. Los impulsos nerviosos son señales eléctricas producidas por las corrientes de iones metálicos alcalinos cruzando la membrana plasmática de las neuronas. Por tanto, la importancia que tiene la presencia de iones metálicos en las reacciones de transferencia de grupos sulfonilos y fosforilos en sistemas biológicos es indiscutible.

Buncel y cols.⁶⁹⁻⁷⁸ han estudiado mediante técnicas espectroscópicas el efecto de los iones metálicos alcalinos sobre ésteres de fósforo, azufre y carbono en etanol anhidro a 25 °C. Utilizaron como fuente de iones, etóxidos metálicos (LiOEt , NaOEt , KOEt , CsOEt) y condiciones de pseudo primer orden. Los comportamientos cinéticos observados revelaron constantes de primer orden. En todos los casos, los etóxidos alcalinos tienen diferente reactividad, existiendo en algunos casos una dependencia lineal de k_{obs} frente a la concentración de MOEt mientras que otros presentan cierta curvatura.

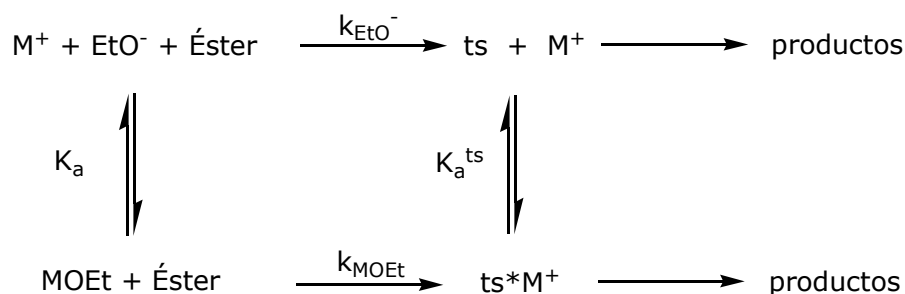


Gráfica 2.1. Representación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a $[\text{MOEt}]/\text{M}$ obtenido por Buncel y cols. para un éster de sulfuro.⁷⁵

El efecto de los iones sobre los ésteres de fósforo es catalítico con el siguiente orden de reactividad $\text{LiOEt} > \text{NaOEt} > \text{KOEt} > \text{CsOEt}$. El orden inverso se observa al utilizar ésteres arilbenzoato: $\text{KOEt} > \text{NaOEt} > \text{LiOEt}$. Interesantes son los resultados obtenidos para los ésteres de azufre en los cuales el Li^+ actúa como inhibidor de la reacción.

En disolventes polares, las sales existen como iones libres en disolución. En este punto, las interacciones electrostáticas entre iones compiten eficazmente con las interacciones ión-disolvente, tendiendo a la formación de pares iónicos. Por tanto, en disolventes de moderada polaridad como el etanol, presente en este estudio, existe un equilibrio entre iones libres (solvatados) y pares iónicos.

Las constantes de velocidad observadas fueron discutidas sobre la base de dos mecanismos: ión libre (k_{EtO^-}) y pares iónicos (k_{MOEt}). Cuando están en equilibrio los pares iónicos y los iones libres, los dos mecanismos deberían ser posibles (esquema 2.7).



Esquema 2.7. Mecanismo de pares iónicos para la reacción de etóxidos alcalinos con ésteres.

La asociación de metales alcalinos con los iones etóxido está regulada por una constante de asociación (K_a). El valor de la constante, K_a , puede calcularse y la concentración de base es conocida, lo que permite el cálculo de las concentraciones de equilibrio de EtO^- y MOEt (ecuaciones 2.8 y 2.9).

$$[\text{EtO}^-]_{\text{eq}} = 0.5 \left[-K_d + (K_d^2 + 4K_d[\text{MOEt}]_0)^{1/2} \right] \quad [2.8]$$

$$[\text{MOEt}]_0 = [\text{EtO}^-]_{\text{eq}} + [\text{MOEt}]_{\text{eq}} \quad [2.9]$$

La constante de velocidad observada será, por tanto, la suma de las contribuciones de las reacciones de los iones libres y de los pares iónicos.

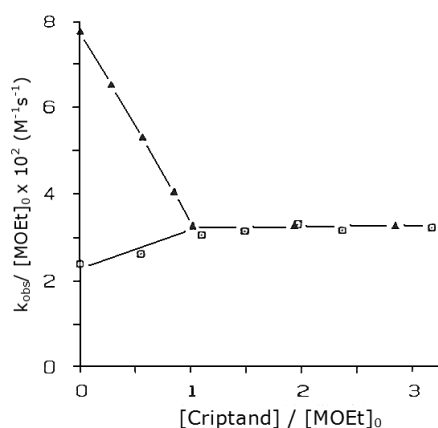
$$k_{\text{obs}} = k_{\text{EtO}^-} [\text{EtO}^-]_{\text{eq}} + k_{\text{MOEt}} [\text{MOEt}]_{\text{eq}} \quad [2.10]$$

$$k_{\text{obs}} / [\text{EtO}^-]_{\text{eq}} = k_{\text{EtO}^-} + k_{\text{MOEt}} K_a [\text{EtO}^-]_{\text{eq}} \quad [2.11]$$

Las constantes en cada caso son obtenidas de la representación gráfica de $k_{\text{obs}}/[\text{EtO}^-]$ frente a $[\text{EtO}^-]$. Datos fiables de k_{EtO^-} pueden obtenerse de la representación de $k_{\text{obs}}/[\text{MOEt}]$ frente a $[\text{MOEt}]$ en presencia de agentes complejantes como el éter corona de seis átomos de oxígeno, 18C6, o criptandos. Estos compuestos eliminan las interacciones entre los iones metálicos y el sustrato.

Buncel y cols. encontraron que en presencia de éter corona 18C6 la reacción entre el éster de fósforo y el KOEt en etanol, se acelera hasta una

determinada concentración a partir de la cual permanece constante. Sin embargo con el mismo sustrato en presencia de LiOEt la velocidad de reacción disminuye.



Gráfica 2.2. Efecto de la adición de 18C6 a la reacción de etanolisis de éster de fósforo en presencia de KOEt (▲) y de LiOEt (◻).⁷⁵

La adición de sales no reactivas ha tenido efectos contrarios a la adición de agentes complejantes, incrementando la velocidad de la reacción significativamente.

Los resultados obtenidos muestran que en los casos donde $k_{\text{MOEt}} > k_{\text{EtO}^-}$, la adición de agente complejante causa una reducción en la velocidad de reacción y la adición de sales causa un incremento. En las situaciones donde $k_{\text{MOEt}} < k_{\text{EtO}^-}$, ocurre lo contrario.

Cuando las constantes de asociación son mayores que la unidad se obtienen curvas ascendentes. La proporción de pares iónicos decrece al mismo tiempo que se incrementa la concentración de base total y el balance entre ión libre y pares iónicos cambia a favor del par iónico.

2.2.1. MECANISMO DE REACCIÓN

Para discutir el mecanismo de reacción se ha utilizado la ecuación de Hammett.⁷

La ecuación de Hammett es una ecuación empírica que relaciona las constantes de velocidad o de equilibrio con las estructuras de los reactivos.

Esta relación describe el efecto de los sustituyentes en *para* y *meta* sobre las constantes de velocidad o de equilibrio de las reacciones de las cadenas laterales de compuestos aromáticos. Esta relación se muestra en la siguiente ecuación:

$$\log k_x = \log k_0 + \rho\sigma_x \qquad \log K_x = \log K_0 + \rho\sigma_x \qquad [2.12]$$

$$\sigma \equiv \log \frac{K_x}{K_0} \qquad [2.13]$$

En la que k_x y K_x son las constantes de velocidad o equilibrio para la reacción del sustrato que posee el sustituyente X, mientras que k_0 y K_0 son las constantes para el sustrato con el sustituyente de referencia (H); ρ es una constante de proporcionalidad y σ_x un parámetro propio del sustituyente X.

Un valor de ρ positivo indica que en la reacción se desarrolla una carga (o una carga parcial) negativa en la cadena lateral; mientras que un valor negativo de ρ indica un desarrollo de carga positiva o parcial positiva en la cadena lateral.

La magnitud de ρ será una medida de la sensibilidad del sustrato al cambio de sustituyente en esa reacción. Es una medida de la magnitud de la carga que se desarrolla y de su interacción con los sustituyentes en el transcurso de la reacción. Esta interpretación sólo es válida para los valores de ρ que no se aproximen a cero, ya que en estos casos el signo de ρ se puede invertir por un pequeño cambio en la temperatura.

NÚMERO DE INTERACCIONES EN LA ECUACIÓN DE HAMMETT

Un sustituyente en un anillo bencénico interacciona por lo menos por dos mecanismos distintos, por efecto inductivo y por resonancia. La linealidad de muchas relaciones de Hammett parece indicar la existencia de un único mecanismo de interacción, pero se puede demostrar fácilmente la existencia de dos o más mecanismos de interacción, siempre que su peso relativo permanezca constante en la serie de reacciones estudiadas.

Para los casos en el que existen dos mecanismos de interacción, la ecuación de Hammett tiene la forma:

$$\log k_x/k_0 = \rho'\sigma' + \rho''\sigma'' \quad [2.14]$$

Siendo los dos mecanismos de interacción independientes, σ' y σ'' . Rescribiendo la ecuación se puede ver que el efecto de los sustituyentes se puede escribir por un único parámetro siempre que el coeficiente entre ρ'' y ρ' se mantenga constante a lo largo de la serie de reacciones estudiadas.

$$\log k_x/k_0 = \rho'(\sigma' + \sigma''\rho''/\rho') \quad [2.15]$$

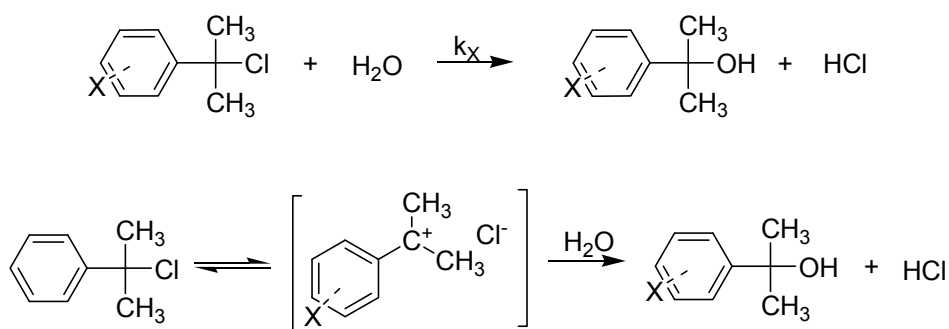
CORRELACIONES CON σ^+

Los sustituyentes por efecto resonante o mesomérico pueden aumentar la densidad electrónica en el centro de la reacción, como es el caso del *p*-metoxi y *p*-amino, los cuales tienen un efecto añadido en reacciones en que se genera carga o carga parcial positiva en el centro de reacción. El efecto añadido resulta de la conjugación entre los electrones del sustituyente y el orbital p del carbono sp^2 del centro reactivo.

Para este tipo de reacciones se obtienen malas correlaciones de Hammett cuando se utilizan los valores de σ definidos por la ecuación 2.13, por lo que se adoptó el parámetro σ^+ , de modo que la relación con las constantes de equilibrio y velocidad viene dada por:

$$\log K_x/K_0 = \rho\sigma^+ \quad \log k_x/k_0 = \rho\sigma^+ \quad [2.16]$$

El proceso "estándar" usado para definir σ^+ es la solvólisis de los cloruros de 2-fenil-2-propilo en 90% de acetona a 25 °C.^{79,80} (Esquema 2.8)



Esquema 2.18

En el estado de transición de esta reacción está involucrado un átomo de carbono electrodeficiente enlazado a un anillo aromático.

Para conseguir que las escalas σ^+ y σ presenten valores comparables, se aplicó un proceso de normalización. Puesto que los efectos de resonancia de algunos sustituyentes *meta* y *para* son muy pequeños, se usarán éstos para establecer el valor de ρ_0 para la reacción "estándar" ($\rho_0 = -4.54$). Los valores de σ^+ se obtienen a partir de la ecuación 2.17 y se muestran en la tabla 2.1.

$$\sigma^+ = \frac{\log \frac{k_X}{k_0}}{\rho_0} \quad [2.17]$$

Sólo se observan diferencias significativas en σ^+ y σ para aquellos sustituyentes con capacidad para donar electrones por efecto mesomérico. Para los otros sustituyentes se observan pequeñas diferencias que se deberán a la forma regresiva de determinación de los valores de σ^+ .

Existen numerosos ejemplos de reacciones en las que se observa una buena correlación de σ^+ donde los valores de ρ son siempre negativos.⁸¹ Estas reacciones están generalmente favorecidas por sustituyentes donadores de electrones.

Tabla 2.1. Tabla comparativa de las constantes de sustituyentes electrófilos, σ^+ y σ_x .⁸¹

Sustituyente	σ_{meta}	σ^+_{meta}	σ_{para}	σ^+_{para}
(CH ₃) ₂ N	-	-	-0.83	-1.7
PhNH	-	-	-	-1.4
NH ₂	-0.16	-0.16	-0.66	-1.3
HO	0.121	-	-0.37	-0.92
CH ₃ OC(O)NH	0.21	-	-0.01	-0.6
PhC(O)NH	-	-	-	-0.6
CH ₃ O	0.115	0.047	-0.268	-0.778
PhO	0.252	-	-0.320	-0.5
CH ₃ S	0.15	0.158	0.00	0.604
CH ₃	-0.069	-0.066	-0.170	-0.311
C ₂ H ₅	-0.07	-0.064	-0.150	-0.295
i-C ₃ H ₇	-	-0.060	-0.151	-0.280
t-C ₄ H ₉	-0.10	-0.059	-0.197	-0.256
Ph	0.06	0.109	-0.01	-0.179
CH ₂ COOC ₂ H ₅	-	-0.01	-	-0.164
ClCH ₂	-	0.14	-	-0.01
H	0	0	0	0
(CH ₃) ₃ Si	-0.04	0.011	-0.07	0.021
F	0.337	0.352	0.062	-0.073
Cl	0.373	0.399	0.227	0.114
Br	0.391	0.405	0.232	0.150
I	0.352	0.359	0.18	0.135
Carboxi	-	0.322	-	0.421
CO ₂ CH ₃	-	0.368	-	0.489
CO ₂ C ₂ H ₅	0.37	0.366	0.45	0.482
CF ₃	0.42	0.520	0.54	0.612
CN	0.56	0.562	0.660	0.659
NO ₂	0.710	0.674	0.778	0.790

CORRELACIONES CON σ^-

Las reacciones en que esté involucrado un par electrónico no compartido en un átomo adyacente al anillo bencénico son particularmente sensibles a sustituyentes en posiciones *para* capaces de estabilizar carga negativa por resonancia.⁸²

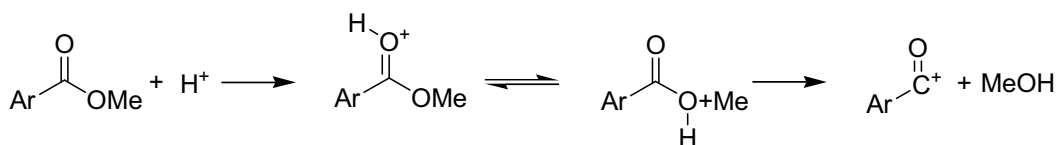
El efecto típico de este fenómeno es el enorme efecto del grupo *p*-nitro sobre la basicidad del ión fenolato o en la anilina en comparación con el efecto del mismo sustituyente en la basicidad del ión benzoato.

Tabla 2.2. Constantes de sustituyentes σ^- .⁸¹

Sustituyente (para)	σ^-	Sustituyente (para)	σ^-
COOH	0.728	CN	1.000
COOCH ₃	0.636	N ₂ ⁺	3.2
COOC ₄ H ₉	0.674	NO ₂	1.270
COOCH ₂ Ph	0.667	SO ₂ CH ₃	1.049
CONH ₂	0.627	C ₆ H ₄ N=NPh	1.088
CHO	1.126	CH=CHPh	0.619
COCH ₃	0.874	CH=CHNO ₂	0.88

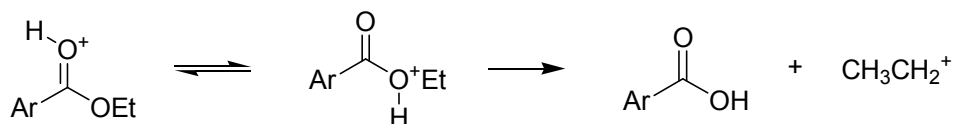
EFFECTO DEL CAMBIO DE SUSTITUYENTE

Cuando un mecanismo de una reacción cambia debido a la presencia de ciertos sustituyentes, o cuando la constante de velocidad observada es en realidad una función compleja que depende de las ecuaciones de velocidad y equilibrio de varios procesos, la relación de Hammett puede presentar curvatura. Un ejemplo de un comportamiento de este tipo es el que muestra la hidrólisis ácida de los ésteres del ácido benzoico en disolución 99.9% de ácido sulfúrico a 45 °C.⁸³ La hidrólisis de los ésteres metílicos obedece a la relación de Hammett con buena precisión, la constante de velocidad se hace más pequeña a medida que los sustituyentes se hacen más electroattractores, lo cual sería esperable para un mecanismo vía fisión del enlace carbonilo oxígeno acíclico. (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

En el caso de los ésteres etílicos los grupos fuertemente electroattractores producen un cambio del mecanismo conduciendo a la fisión del enlace oxígeno-carbono alquílico. (Esquema 2.10.).



Esquema 2.10

El efecto del cambio de mecanismo en la reacción de Hammett se muestra en la figura 2.3.

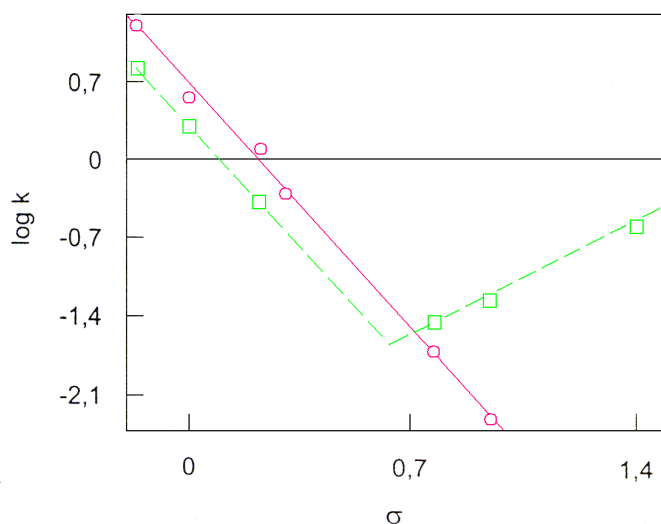


Figura 2.3. Hidrólisis de ésteres benzoicos en ácido sulfúrico 99.9%. (● etil ésteres, □ metil ésteres).⁸³

Debe notarse que un cambio en el mecanismo siempre provoca que la curvatura en la representación de la relación de Hammett sea convexa, mientras que cambios en la etapa lenta de una reacción que transcurre siempre por el mismo mecanismo, generalmente provocan que la curvatura en la representación de la relación de Hammett sea cóncava.

El ejemplo anterior citado se corresponde con cambios bruscos en el mecanismo de reacción, pero se acredita que en algunas reacciones el cambio mecanístico ocurre de modo continuado. En la sustitución nucleófila los

modelos teóricos S_N1 y S_N2 , no son modelos alternativos pero si, probablemente, los dos extremos de un mecanismo que es intermedio entre los dos. El efecto de los sustituyentes puede variar el grado de semejanza de un mecanismo dado con los modelos extremos. Este efecto será pequeño en aquellos mecanismos que estén claramente próximos a uno de los modelos teóricos. Pero para aquellas reacciones cuyo mecanismo sea próximo al punto intermedio entre los modelos S_N1 y S_N2 , el efecto de los sustituyentes puede ser notable.

LIMITACIONES DE LA ECUACIÓN DE HAMMETT

Quizá la limitación más evidente, aparte de la ya mencionada de aplicarse solo a reacciones de cadenas laterales aromáticas, es que solo son válidas para derivados *meta* y *para* sustituidos. Las ecuaciones fallan para los correspondientes derivados *orto* sustituidos ya que estos pueden introducir un factor estérico debido a la cercanía del centro activo, mientras que σ y ρ sólo tienen en cuenta los efectos polares de los sustituyentes y su influencia sobre el centro de reacción. Taft⁸⁴ amplió la ecuación de Hammett con el objetivo de acomodar los datos experimentales teniendo en cuenta los efectos polares, resonantes y estéricos. (Ecuación 2.18).

$$\log k_x/k_0 = \sigma'\rho' + \delta E_s \quad [2.18]$$

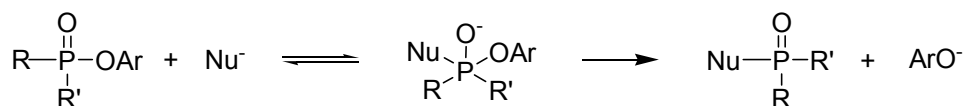
Donde δ es un indicador de la sensibilidad de la reacción a los efectos, mientras que E_s es un parámetro estérico propio de cada sustituyente.

MECANISMO

Para discutir el mecanismo e investigar el efecto del grupo saliente sobre las velocidades de reacción en distintos ésteres de fósforo y azufre en etanol, Buncl y cols.^{69,73} construyeron gráficas de Hammett, utilizando valores de σ , σ^0 y σ^- . Encontraron que tanto para fosfonatos, sulfonatos como para benzenosulfonatos las correlaciones obtenidas eran mejores con σ y σ^0 que con σ^- . En el caso concreto de benzenosulfonatos, al representar k_{EtO^-}

frente al parámetro del sustituyente, σ , obtuvieron valores de R de 0.996(σ), 0.999(σ^0) y 0.937(σ^-)⁸⁵; y con metilfosfinato 0.991(σ), 0.996(σ^0) y 0.890(σ^-)⁷³. Esto significa que la carga negativa no está deslocalizada sobre el grupo saliente en el estado de transición de la reacción porque en este caso la correlación sería mejor con σ^- ; sin embargo, valores de $\rho(\rho^0)$ moderadamente grandes (2.7-2.8 para metilfosfinato) indican que la reacción es altamente sensible a efectos electrónicos y que existe una gran redistribución de carga sobre el grupo saliente en la formación del estado de transición, resultando una interacción de los electrones π entre el oxígeno arílico y los oxígenos del enlace doble al átomo de fósforo, o azufre del éster.

Buncel y cols. proponen que con la correlación obtenida con $\sigma(\sigma^0)$ y valores altos de $\rho(\rho^0)$, tenemos un mecanismo por pasos, en el que la formación de un intermedio pentacoordinado es el paso determinante de la velocidad de reacción, esquema 2.11.⁷³ El nucleófilo ataca al sustrato en un paso lento formándose el intermedio pentacoordinado y, a continuación, el grupo saliente es expulsado en un paso rápido.



Esquema 2.11

Cuando comparan las gráficas de Hammett para el ión etóxido libre con la de los pares iónicos de KOEt y LiOEt, obtienen comportamientos similares con valores grandes de $\rho(\rho^0)$ y buenas correlaciones cuando utilizan $\sigma(\sigma^0)$. De esta manera llegaron a la conclusión de que los iones alcalinos no modifican la estructura del estado de transición en las reacciones con estos ésteres.

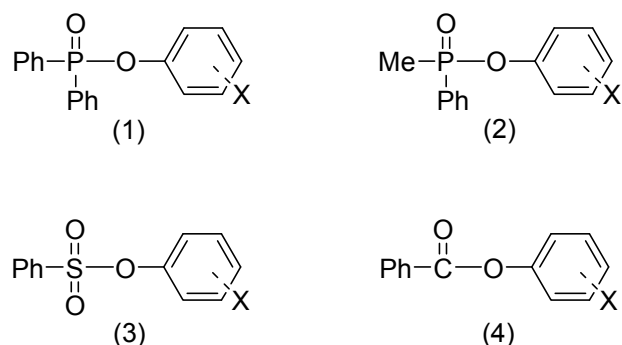


Figura 2.4

Tabla 2.3. Valores de ρ para grupos salientes en las reacciones de etóxidos metálicos con distintos ésteres de fósforo-, azufre- y carbono-.⁶⁹

Ester	ρ_{EtO^-}	ρ_{LiOEt}	ρ_{KOEt}
(1)	2.6	2.8	2.3
(2)	2.8	3.1	2.6
(3)	3.4	3.1	3.0
(4)	2.2	2.0	1.8

Por su parte, Williams y cols.⁸⁶ estudiaron la hidrólisis de idénticos o similares ésteres de fósforo, carbono y azufre con nucleófilos pobres, encontrando correlaciones mejores con σ^- y valores de ρ^- de 0.93, concluyendo así que las reacciones transcurren mediante un mecanismo concertado.

Esta diferencia entre los valores obtenidos de ρ por Williams y Buncel, confirma que las reacciones transcurren mediante distintos mecanismos. Además, se sabe que en reacciones nucleófilas, con valores de ρ entre 3.0 y 8.6, la reacción transcurre mediante un mecanismo de adición-eliminación donde la formación de un complejo intermedio es el paso limitante de la velocidad.

Por otra parte, Buncel explica el diferente comportamiento encontrado entre los ésteres de fósforo y azufre en base a la energía de estabilización en el estado de transición. La fuerza de interacción entre un catión y un grupo aniónico está determinado por dos factores que compiten entre sí: (i) las interacciones electrostáticas resultantes del acercamiento de iones de carga

opuesta y (ii) la diferencia en la energía de solvatación de los iones, explicada como la energía requerida para el reagrupamiento de las moléculas de disolvente alrededor de los iones por lo que puede producirse un contacto. De este modo, es predecible que para grupos aniónicos con alta capacidad para deslocalizar carga, $P=O$, el término electrostático sea el dominante, resultando una unión más fuerte con cationes más pequeños, de tal modo que, el orden de reactividad sea $Li^+ > Na^+ > K^+$. En el caso de grupos aniónicos con poca capacidad para deslocalizar carga, como son los sulfonatos, la carga negativa se deslocaliza sobre los dos átomos de oxígeno en el estado de transición, y en este caso, la energía de solvatación es el factor determinante. Bajo estas condiciones, la secuencia de reactividad esperada es $K^+ > Na^+ > Li^+$, opuesta a la observada en los ésteres de fósforo.

3. MÉTODO EXPERIMENTAL

En este capítulo se resumen los aspectos más relevantes concernientes a la forma en que se llevó a cabo el estudio experimental que constituye la primera parte de esta memoria, haciéndose referencia a la preparación y caracterización de los reactivos utilizados, disoluciones y descripción de los equipos instrumentales utilizados.

3.1. REACTIVOS

Se utilizaron reactivos comerciales con el mayor grado de pureza disponible suministrados por Aldrich. Las disoluciones fueron preparadas por pesada directa de los reactivos comerciales.

Los etóxidos de sodio y cesio se obtuvieron al disolver sodio y cesio metal directamente sobre etanol anhidro. Hay que tener especial cuidado al manipular el cesio ya que éste se inflama en contacto con agua y aire.

3.1.1. DISOLVENTE

- Etanol anhidro. Se secó según el procedimiento descrito por Perrin.⁸⁷ En un balón se mezcló etanol (100 mL) con Mg (10 g) y I₂ (1 g). La mezcla amarilla resultante se calentó a reflujo bajo argón hasta desaparición del color. Se añadió más etanol (900 mL) y se mantuvo a reflujo dos horas. Finalmente, la mezcla se destiló en un destilador Midland bajo atmósfera de argón.

3.1.2. SÍNTESIS DE LAS *N*-METIL-*N*-NITROSO-BENCENOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN *PARA*

Se sintetizaron los compuestos que se indican a continuación:

N-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamida

N-metil-*N*-nitroso-4-clorobencenosulfonamida

N-metil-*N*-nitroso-4-metoxibencenosulfonamida

3.1.2.1. Síntesis de *N*-metil-bencenosulfonamidas.

Las *N*-metil-bencenosulfonamidas sustituidas en la posición *para* del anillo aromático fueron preparadas de acuerdo con el método descrito por Dauphin y Kergomard,⁸⁸ que consiste en adicionar el cloruro de bencenosulfonilo directamente sobre una disolución acuosa de metilamina (con un exceso de entre 2 a 5 veces de amina). La reacción es instantánea, y la *N*-metil-bencenosulfonamida precipita al acidificarse la disolución y al bajar la temperatura. El producto final se separa por filtración y se lava con agua. Los rendimientos de los productos obtenidos se indican en la tabla 3.1.

3.1.2.2. Síntesis de *N*-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamidas.

La nitrosación se llevó a cabo por disolución de la *N*-metil-bencenosulfonamida (0.01 mol) en diclorometano (5-10 mL) y posterior adición de nitrito de sodio (0.1-0.2 mol) disuelto en agua (50 mL). Se añadió lentamente ácido perclórico 2M de modo que el número de moles de ácido fuese menor que el número de moles de nitrito sódico. La mezcla resultante

se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadió bicarbonato sódico al 10% hasta que se alcanzó pH neutro y diclorometano. Se separaron las dos fases, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4 , anhidro), filtró y concentró.

Los rendimientos de los productos obtenidos se indican en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Rendimiento de las síntesis realizadas

PRODUCTO	RENDIMIENTO%
<i>N</i> -metil-bencenosulfonamida	72.8
<i>N</i> -metil-4-clorobencenosulfonamida	89.1
<i>N</i> -metil-4-metoxibencenosulfonamida	87.4
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-bencenosulfonamida	79.1
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-4-cloro-bencenosulfonamida	68.7
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-4-metoxi-bencenosulfonamida	60.0

A continuación mostramos los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) del protón de los productos nitrosados.

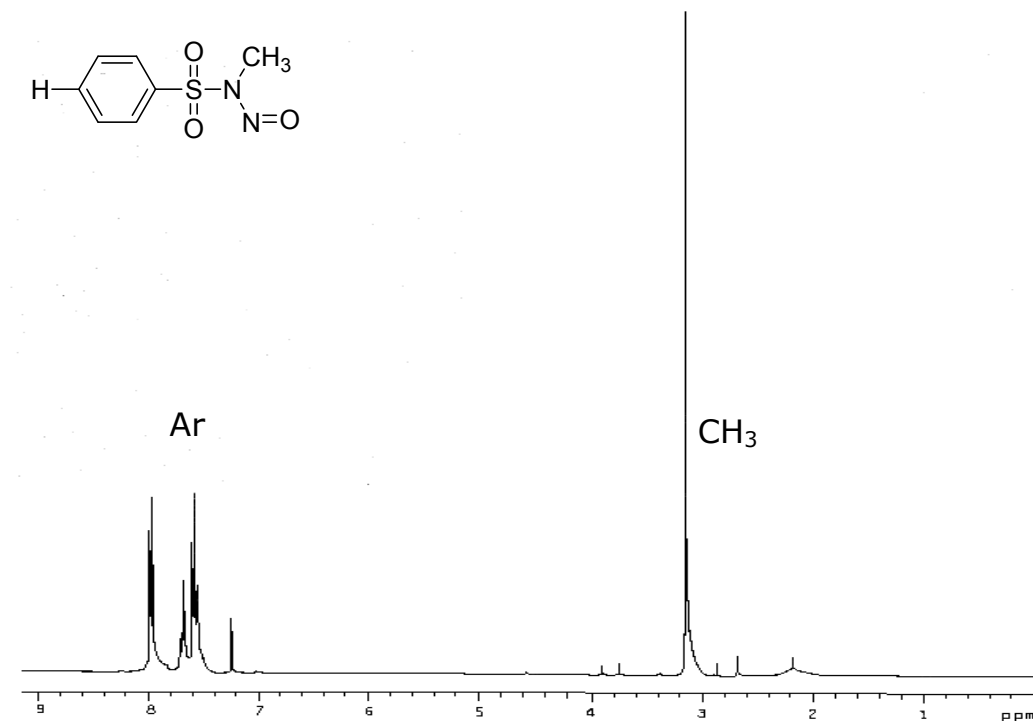


Figura 3.1. Espectro de RMN de ^1H de la *N*-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamida.

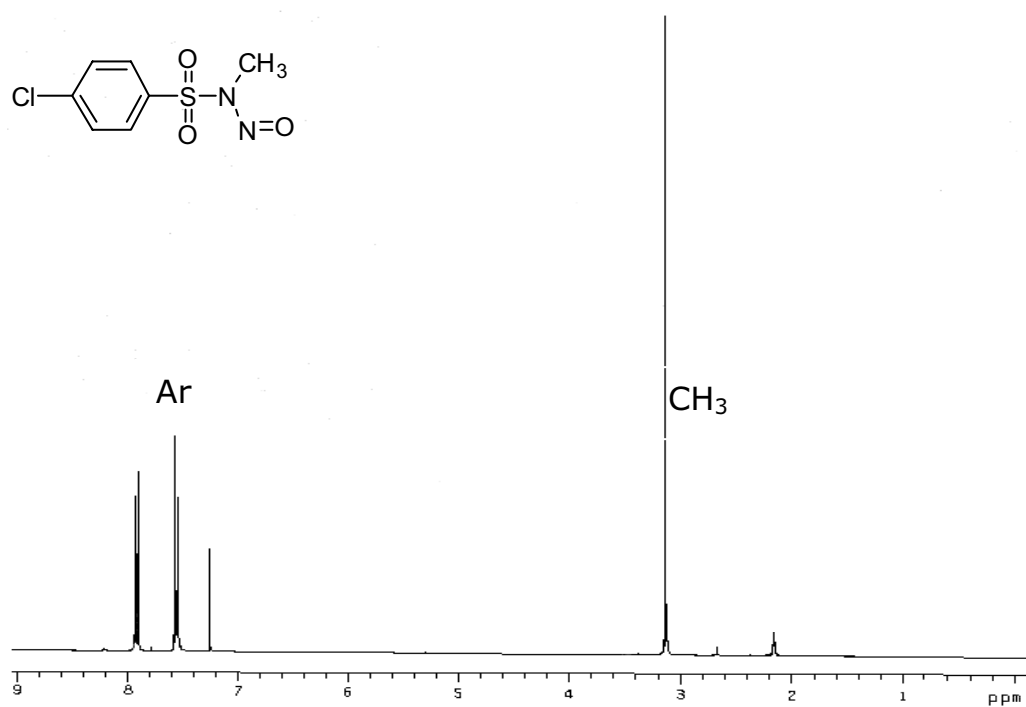


Figura 3.2. Espectro de RMN de ¹H del *N*-metil-*N*-nitroso-4-clorobencenosulfonamida.

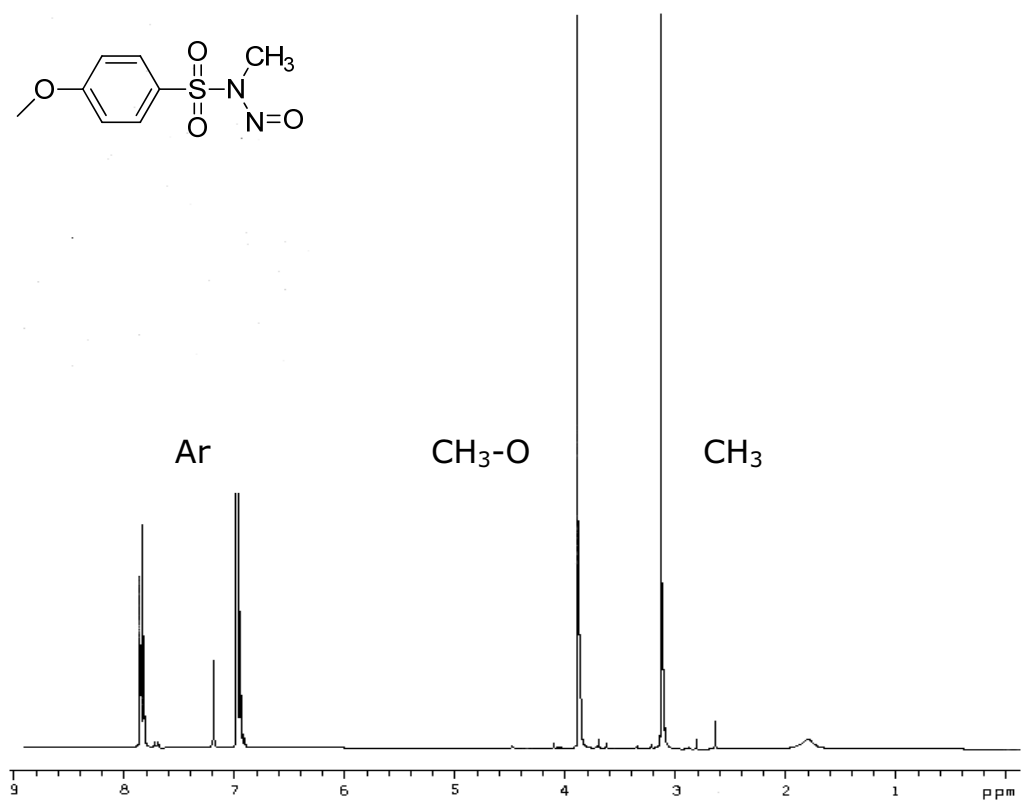


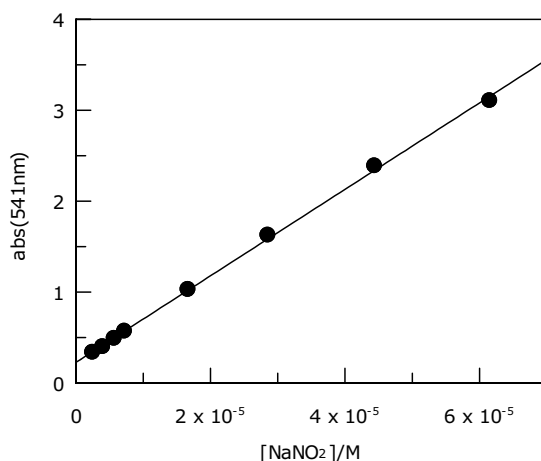
Figura 3.3. Espectro de RMN de ¹H del *N*-metil-*N*-nitroso-4-metoxibencenosulfonamida.

3.2. MÉTODO SHINN

Este método fue desarrollado para determinar la concentración de ácido nitroso/ión nitrito,⁸⁹ siendo una adaptación del primero descrito por Shinn. El método se basa en la diazotación de la sulfanilamida en medio ácido, formándose el correspondiente ión diazonio que se puede acoplar con *N*-1-naftiletilenodiamina formando un azocompuesto con un máximo de absorción a una longitud de onda de 550 nm. A partir de la absorptividad molar del azocompuesto a esa longitud de onda, se puede calcular la cantidad de nitrito presente en el medio de reacción.

Se preparó una disolución de HCl de pH igual a 1, y se añadió un exceso de disolución acuosa de sulfanilamida. A la mezcla resultante, se añadió la misma cantidad de una disolución acuosa de *N*-1-naftiletilenodiamina al 1% que de sulfonamida.

Realizamos una gráfica donde representamos $[\text{NaNO}_2]/\text{M}$ de patrones de NaNO_2 frente a la absorbancia. Obtuvimos una dependencia lineal con un coeficiente de correlación de 0.9995.



Gráfica 3.1. Representación de la absorbancia a 541 nm frente a la concentración de nitrito sódico.

3.3. PUREZA DE LOS REACTIVOS

Para conocer la pureza de los compuestos sintetizados, realizamos a cada uno de ellos una hidrólisis ácida para una concentración en bencenosulfonamida de $1 \times 10^{-4} \text{M}$, seguido de un test de Shinn. La nitrosación es cuantitativa.

3.4. EQUIPOS INSTRUMENTALES

La técnica de seguimiento de las reacciones fue la espectrofotométrica. Para ello y para los demás estudios espectroscópicos realizados en esta parte de la memoria se utilizaron los espectrofotómetros *Varian Cary 500* y *Varian Cary 100* equipados con portacubetas múltiples termostatzadas por un controlador electrotérmico para el primer espectrofotómetro y por un flujo de agua proveniente de un termostato en el segundo. Ambos sistemas permiten mantener la temperatura constante con una precisión de $\pm 0.1 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Todas las reacciones se llevaron a cabo a $25.0 \pm 0.1 \text{ }^{\circ}\text{C}$.



Fotografía 3.1. Espectrofotómetro Varian Cary 100

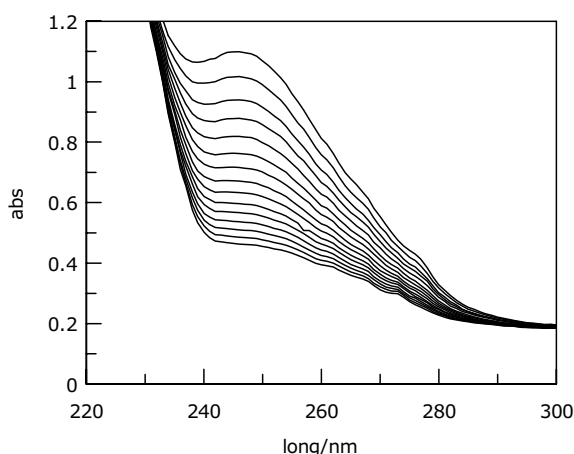
Los RMN del protón fueron realizados en los servicios generales de esta facultad, en un equipo Bruker 500 de 11,74T (500 MHz de resonancia ^1H).

3.5. MÉTODO DE ANÁLISIS CINÉTICO

Para el seguimiento de las reacciones se ha utilizado la espectroscopia UV-VIS. Su utilización se basa en la diferencia que presentan los espectros de absorción de reactivos y productos, por tanto, es necesario conocer los espectros de absorción de las especies implicadas con el fin de determinar las zonas donde la variación de la absorbancia durante la reacción es máxima, y elegir la longitud de onda de trabajo adecuada. Este método posee especificidad y sensibilidad adecuadas, así como sencillez y precisión.

El grupo nitroso presenta generalmente dos bandas características en su espectro de absorción, una debida al transito $\pi \rightarrow \pi^*$ en torno a 220 nm, y la otra de menor intensidad a 350 nm, correspondiente al transito $n \rightarrow \pi^*$. Teniendo en cuenta estas características se han escogido longitudes de onda en torno a los 240-270 nm, utilizando concentraciones del orden de $1 \times 10^{-4}\text{M}$ para las nitrosobencenosulfonamidas.

En la gráfica 3.2 puede verse el espectro típico de la desnitrosación básica del MNTS.



Gráfica 3.2. Espectro de la desnitrosación básica del MNTS

A la vista de la figura para el posterior estudio de esta reacción se ha seleccionado una longitud de onda de 246 nm.

El análisis de los datos cinéticos se realizó utilizando el método de integración, siguiendo la reacción durante al menos tres tiempos de vida media y, trabajando en condiciones de pseudo orden uno, donde uno de los reactivos se mantiene en defecto respecto al otro ([A] al menos 10 veces superior a [B]). Aplicando un método de aislamiento, se determinó el orden de reacción con respecto al reactivo en defecto. Los resultados de absorbancia/tiempo se ajustaron perfectamente a la ecuación de orden uno:

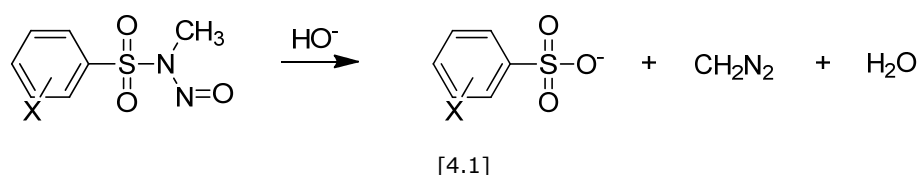
$$\frac{\ln(A_{\infty} - A_t)}{\ln(A_{\infty} - A_0)} = -k_{\text{obs}}t \quad [3.1]$$

donde A_{∞} , A_t y A_0 representan la absorbancia a tiempo infinito, a un tiempo t y a tiempo cero respectivamente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ESTABILIDAD DE LAS *N*-NITROSOBENCENOSULFONAMIDAS

La estabilidad en medio ligeramente polar viene determinada por la hidrólisis básica de las *N*-nitrosobencenosulfonamidas, que tiene lugar a través del ataque directo del HO^- sobre el grupo sulfonilo (ecuación 4.1).

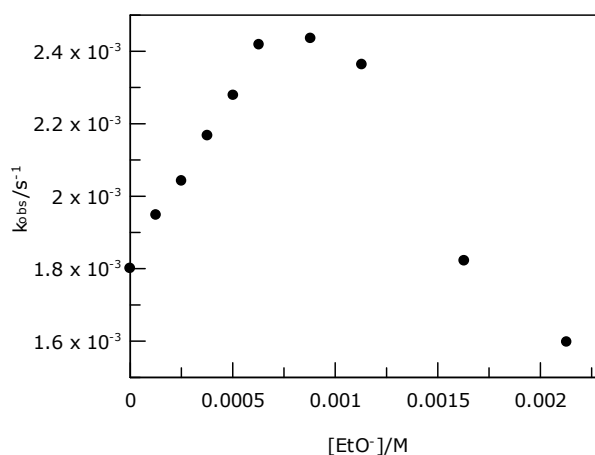


La hidrólisis básica de la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (MNTS) es una reacción utilizada para producir diazometano siendo la principal razón por la que ha sido estudiada.^{39,40,90} La reacción está acelerada por sustituyentes electroattractores. Estos grupos incrementan el carácter electrófilo del SO_2 y de este modo facilitan la ruptura del enlace S-N.

Los estudios cinéticos realizados para determinar la estabilidad, los realizamos bajo condiciones de pseudo primer orden con la *N*-nitrosulfonamida como reactivo en defecto manteniendo constante la fuerza iónica.

Los datos absorbancia/tiempo se ajustan a la ecuación integrada de primer orden.

A continuación la gráfica 4.1 muestra la hidrólisis básica del MNTS en concentración $1.1 \times 10^{-4} \text{M}$ con NaOH en concentración $2.0 \times 10^{-2} \text{M}$ en etanol anhidro.

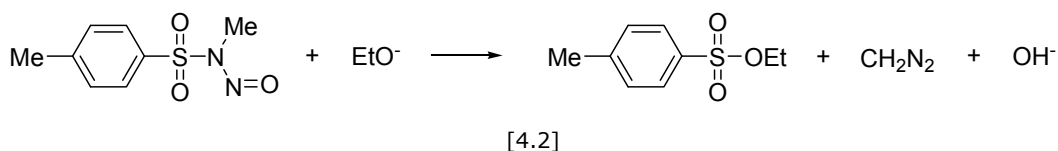


Gráfica 4.1. Representación de k_{obs} frente a la concentración de EtO^- de una disolución de MNTS $1.1 \times 10^{-4} \text{M}$ con NaOH $2.0 \times 10^{-2} \text{M}$ variando la concentración de EtOH anhidro.

Como criterio de estabilidad consideramos que el tiempo de vida media del agente nitrosante sea mayor de 60 min.

4.2. REACTIVIDAD DE LA MNTS CON ETÓXIDOS ALCALINOS EN ETANOL

En este apartado mostramos los resultados obtenidos al estudiar la reacción entre la MNTS y distintos etóxidos metálicos (LiOEt , NaOEt , KOEt y CsOEt) en etanol.



Las condiciones utilizadas fueron de pseudo primer orden manteniendo constante la concentración de MNTS ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) y variando la concentración de

MOEt en un intervalo de 1.0×10^{-3} hasta $2.3 \times 10^{-1} \text{ M}$ para el LiOEt, 4.1×10^{-3} - $9.9 \times 10^{-2} \text{ M}$ para el NaOEt, 5.0×10^{-4} - $8.2 \times 10^{-2} \text{ M}$ para el KOEt y 3.3×10^{-5} - $9.7 \times 10^{-3} \text{ M}$ para el CsOEt; todos en etanol anhidro.

El estudio cinético lo realizamos mediante espectroscopia UV-VIS a $25.0 \pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$ y a una longitud de onda de 246 nm para todas las reacciones.

En estas condiciones los datos de absorbancia/tiempo se ajustan a la ecuación integrada de primer orden.

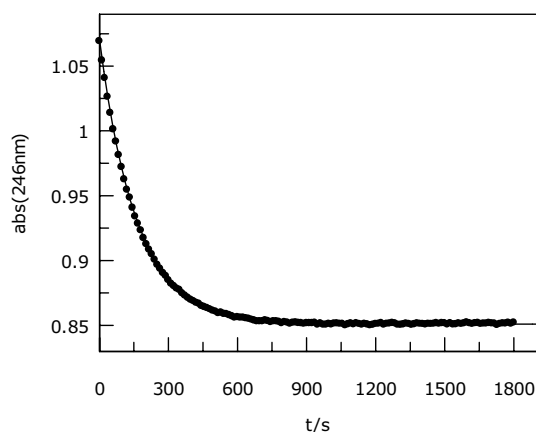
$$\frac{\ln(A_\infty - A_t)}{\ln(A_\infty - A_0)} = -k_{\text{obs}} t$$

A_∞ , absorbancia a tiempo infinito

A_t , absorbancia a tiempo t

A_0 , absorbancia a tiempo 0

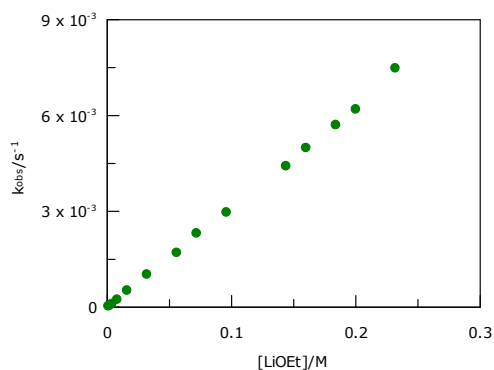
[4.3]



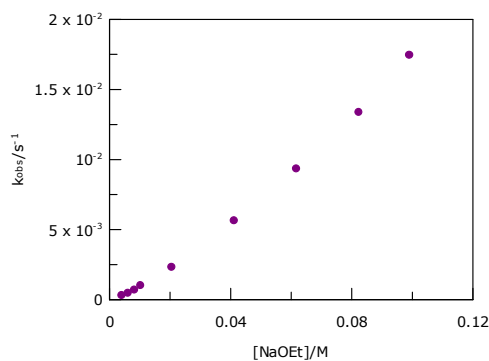
Gráfica 4.2. Cinética de la reacción de la MNTS ($1 \times 10^{-4} \text{ M}$) con LiOEt ($2 \times 10^{-1} \text{ M}$) en etanol anhidro.

La ausencia de ión nitrito como producto de reacción, lo confirmamos a través del método Shinn. Esto es concordante con un mecanismo de reacción en el que el ataque nucleófilo se produce sobre el átomo de azufre, como se indica en la ecuación 4.2.

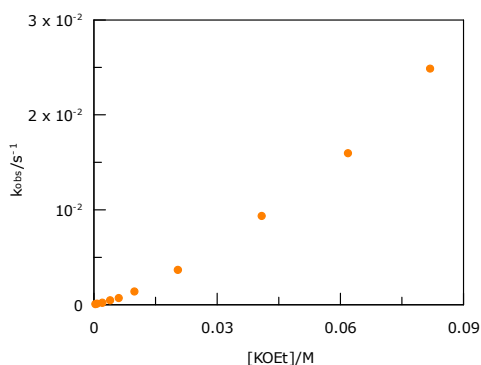
A continuación las siguientes gráficas muestran los distintos valores obtenidos de k_{obs} frente a las distintas concentraciones de MOEt.



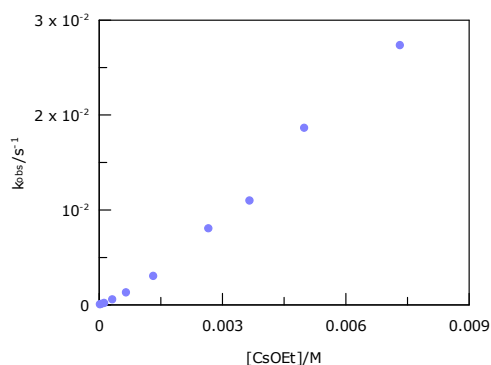
Gráfica 4.3. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a la $[LiOEt]/M$.



Gráfica 4.4. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a la $[NaOEt]/M$.



Gráfica 4.5. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a la $[KOEt]/M$.

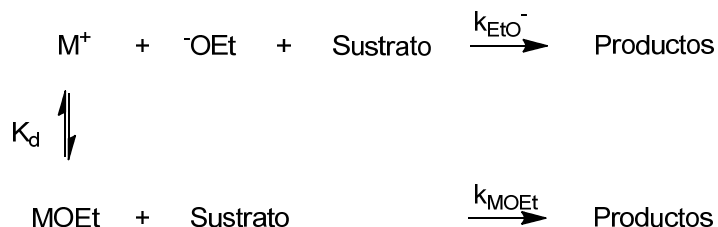


Gráfica 4.6. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a la $[CsOEt]/M$.

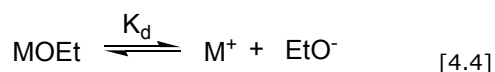
La curvatura creciente en la representación de k_{obs} frente $[MOEt]$ es indicativo de una reacción catalizada por los iones metálicos, Li^+ , Na^+ , K^+ y Cs^+ .

Este comportamiento nos permite proponer un esquema de reacción como el modelo indicado por Buncel.⁷⁰⁻⁷⁸ Consideramos que en disolventes de moderada polaridad, como el etanol, los iones libres están en equilibrio con los pares iónicos a causa de la competición entre interacciones electrostáticas de ión-disolvente. Zavada y cols.⁹¹ han medido el grado de disociación de disoluciones de etóxidos de litio, sodio y potasio por ebuliometría, y han concluido que a concentraciones bajas ($<0.1M$) las principales especies presentes son iones libres y pares iónicos. Los datos cinéticos del MNTS con MOEt son discutidos en términos del esquema 4.1, en el cual tanto iones

libres como par iónico contribuyen a la velocidad (ecuación 4.5) y, donde K_d ($=1/K_a$) es la constante de disociación del par iónico.



Esquema 4.1



$$k_{obs} = k_{EtO^-} [EtO^-]_{eq} + k_{MOEt} [MOEt]_{eq} \quad [4.5]$$

Las constantes de velocidad k_{EtO^-} y k_{MOEt} conciernen al proceso incluyendo tanto al ión etóxido libre como al término del par iónico. Con el objetivo de obtener los valores de k_{MOEt} la ecuación 4.5 puede describirse como:

$$k_{obs} / [EtO^-]_{eq} = k_{EtO^-} + k_{MOEt} [EtO^-]_{eq} / K_d \quad [4.6]$$

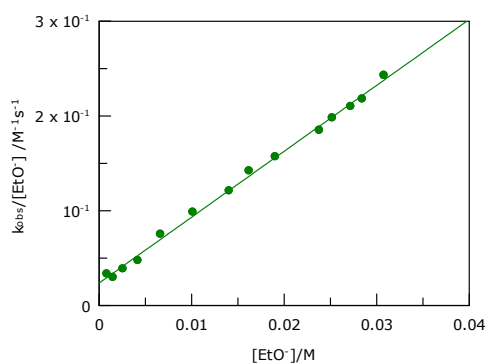
Las concentraciones en el equilibrio se calculan a partir de las siguientes expresiones:

$$[EtO^-]_{eq} = 0.5 \left[-K_d + \left(K_d^2 + 4K_d [MOEt]_0 \right)^{1/2} \right] \quad [4.7]$$

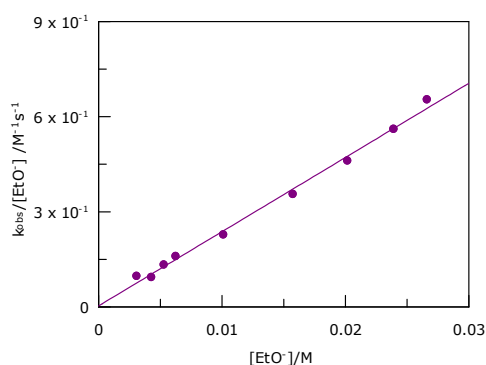
$$[MOEt]_0 = [EtO^-]_{eq} + [MOEt]_{eq} \quad [4.8]$$

La ecuación 4.6 predice una dependencia lineal de $k_{obs}/[EtO^-]_{eq}$ frente a $[EtO^-]_{eq}$. A partir de la ordenada en el origen obtenemos k_{EtO^-} y a partir de la pendiente podemos obtener fácilmente k_{MOEt} .

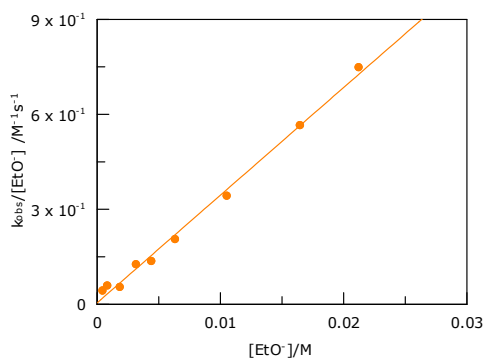
Las gráficas siguientes muestran esta relación.



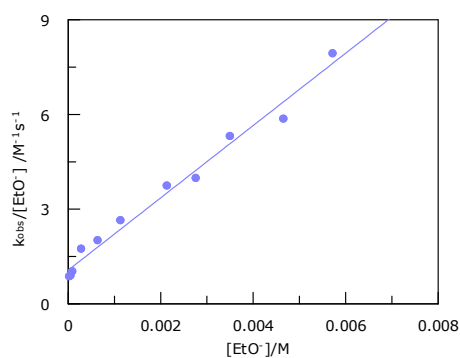
Gráfica 4.7. Variación de $k/[EtO^-]/M^{-1}s^{-1}$ frente a la $[EtO^-]/M$ para la reacción entre la MNTS y el LiOEt.



Gráfica 4.8. Variación de $k/[EtO^-]/M^{-1}s^{-1}$ frente a la $[EtO^-]/M$ para la reacción entre el MNTS y el NaOEt.



Gráfica 4.9. Variación de $k/[EtO^-]/M^{-1}s^{-1}$ frente a la $[EtO^-]/M$ para la reacción entre la MNTS y el KOEt.



Gráfica 4.10. Variación de $k/[EtO^-]/M^{-1}s^{-1}$ frente a la $[EtO^-]/M$ para la reacción entre la MNTS y el CsOEt.

Las gráficas muestran una buena correlación para los cuatro etóxidos.

$$pte = \frac{k_{MOEt}}{K_d} \quad [4.9]$$

A continuación se muestran los valores obtenidos de las constantes para cada MOEt, de acuerdo con la ecuación 4.6. Los valores de K_a para los distintos MOEt son conocidos:^{92,93} LiOEt, $212 M^{-1}$; NaOEt, $102 M^{-1}$; KOEt, $90 M^{-1}$; CsOEt, $121 M^{-1}$.

Tabla 4.1. Valores de k_{EtO^-} y k_{MOEt} para los distintos MOEt.

MOEt	$k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{\text{MOEt}}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
LiOEt	$(2.2 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(3.3 \pm 0.1) \times 10^{-2}$
NaOEt	$(1.2 \pm 0.9) \times 10^{-2}$	$(2.2 \pm 0.1) \times 10^{-1}$
KOEt	$(2.2 \pm 0.7) \times 10^{-2}$	$(3.3 \pm 0.3) \times 10^{-1}$
CsOEt	$(8.9 \pm 0.7) \times 10^{-1}$	(10.1 ± 0.7)

Los resultados obtenidos de k_{MOEt} muestran un incremento de la velocidad de reacción al aumentar el tamaño de ión metálico ($\text{Cs} > \text{K} > \text{Li} \sim \text{Na}$). Sin embargo, esta tendencia no es clara en el caso de k_{EtO^-} , debido a un mayor error en su determinación por incertidumbre en el cálculo de la ordenada.

Para solucionar este problema y obtener buenos valores de k_{EtO^-} , realizamos experimentos adicionales en presencia de agentes complejantes.

4.3. EFECTO DE AGENTES COMPLEJANTES SOBRE LA REACCIÓN DE LA MNTS CON ETÓXIDOS ALCALINOS

En este apartado, con el objetivo de estudiar la reactividad del ión etóxido libre, se adicionaron agentes complejantes como son el éter corona con seis átomos de oxígeno (18C6) y el 2,5,8,11,14-pentaoxapentadecano (glima), ya que eliminan las interacciones entre el ión metálico y sus contraiones obteniendo así valores más fiables de k_{EtO^-} .

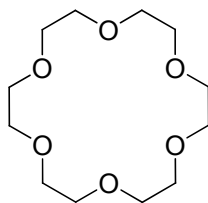


Figura 4.1. Éter corona (18C6)

El éter corona con 6 átomos de oxígeno, 18C6, presenta una estructura en forma de anillo que permite almacenar cationes dentro de su

cavidad interior, evitando la formación de pares iónicos, de tal modo que la reacción de etanólisis del MNTS transcurre mayoritariamente vía mecanismo ión libre.

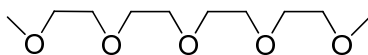


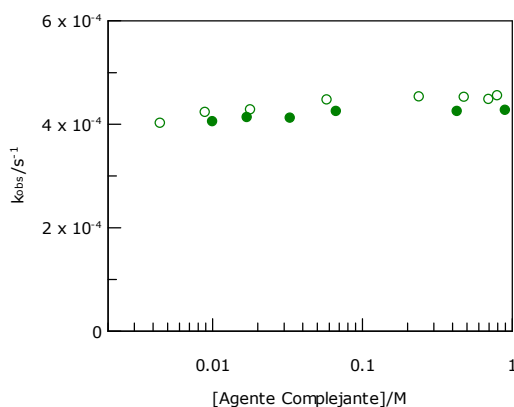
Figura 4.2. Etilenglicoldimetiléter

La glima ejerce un efecto similar pero con una capacidad de complejación menor.

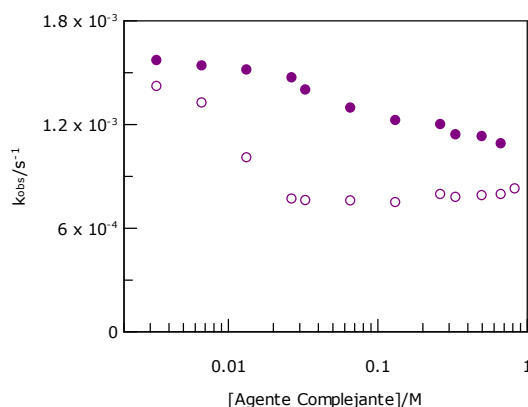
Para estudiar el efecto de los agentes quelato sobre la reacción de la MNTS y los MOEt, realizamos experimentos en condiciones de pseudo primer orden, a una concentración constante de MNTS ($1.0 \times 10^{-4} \text{M}$) y de MOEt (LiOEt $1.6 \times 10^{-2} \text{M}$, NaOEt $1.4 \times 10^{-2} \text{M}$, KOEt $1.0 \times 10^{-2} \text{M}$ y CsOEt $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$) todos en etanol anhidro, variando la concentración de agente complejante en el intervalo 4.5×10^{-3} - $9.0 \times 10^{-1} \text{M}$ para la reacción en presencia de LiOEt, 3.3×10^{-3} - $8.3 \times 10^{-1} \text{M}$ con NaOEt, 1.3×10^{-3} - $8.3 \times 10^{-1} \text{M}$ con KOEt y 3.3×10^{-3} - $8.6 \times 10^{-1} \text{M}$ con CsOEt, a una temperatura de $25.0 \pm 0.1 \text{ } ^\circ\text{C}$.

En estas condiciones, los datos absorbancia/tiempo se ajustan a la ecuación integrada de primer orden.

Las gráficas siguientes muestran los resultados obtenidos a concentración constante de MNTS y MOEt, variando la concentración de éter (o) y glima (•).

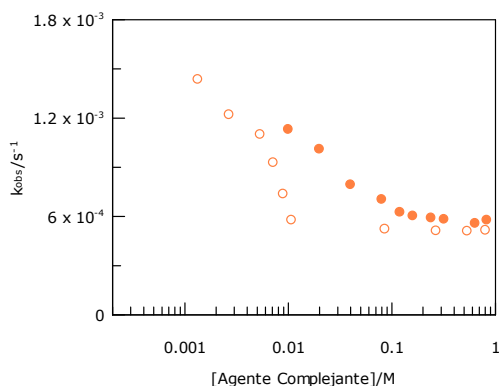


Gráfica 4.11. Influencia del 18C6 sobre la reacción entre la MNTS ($1.0 \times 10^{-4} \text{M}$) y el LiOEt ($1.6 \times 10^{-2} \text{M}$).

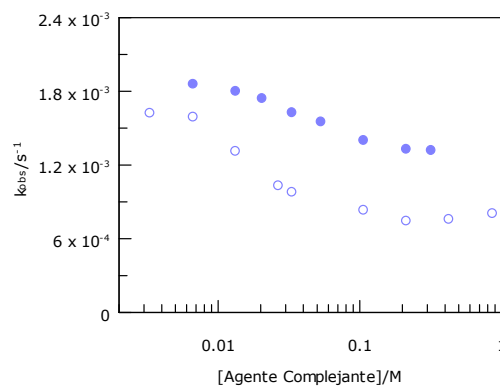


Gráfica 4.12. Influencia del 18C6 sobre la reacción entre la MNTS ($1.0 \times 10^{-4} \text{M}$) y el NaOEt ($1.4 \times 10^{-2} \text{M}$).

Resultados y discusión



Gráfica 4.13. Influencia del 18C6 sobre la reacción entre la MNTS ($1.0 \times 10^{-4} \text{M}$) y el KOEt ($1.0 \times 10^{-2} \text{M}$).



Gráfica 4.14. Influencia del 18C6 sobre la reacción entre la MNTS ($1.0 \times 10^{-4} \text{M}$) y el CsOEt ($1.0 \times 10^{-3} \text{M}$).

Con excepción del LiOEt, donde no hay efecto, la constante de velocidad decrece al aumentar la concentración de agente complejante a una $[\text{MOEt}]$ constante hasta un valor a partir del cual incrementar la concentración de éter corona o glima no tiene efecto sobre la k_{obs} . Este comportamiento es debido a la reacción con el EtO^- . Podemos ver también que el éter corona es mejor agente complejante alcanzándose el valor límite a concentraciones más bajas.

Para obtener un valor fiable de k_{EtO^-} , tomamos el valor límite de k_{obs} y lo dividimos entre la concentración de MOEt presente en disolución, porque en presencia de agentes complejantes la velocidad de la reacción se puede expresar a través de la ecuación siguiente:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{EtO}^-} [\text{EtO}^-] \quad [4.10]$$

Las tablas 4.2 y 4.3 muestran los valores de k_{EtO^-} a partir de la ecuación 4.10.

Tabla 4.2. Valores de k_{EtO^-} en presencia de 18C6.

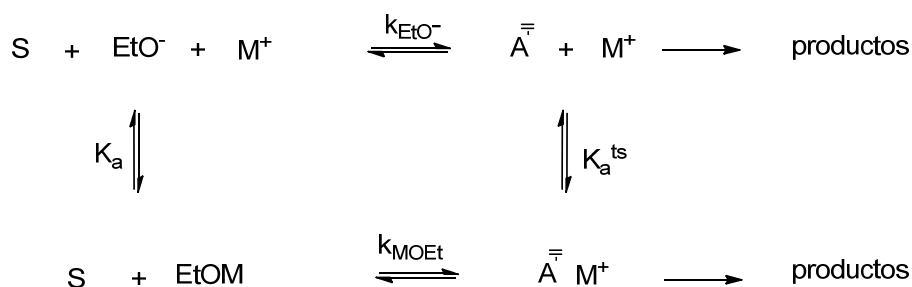
MOEt	Valor límite	$[\text{MOEt}]/\text{M}$	$k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
LiOEt	4.52×10^{-4}	1.60×10^{-2}	$(2.8 \pm 0.3) \times 10^{-2}$
NaOEt	7.77×10^{-4}	1.40×10^{-2}	$(5.5 \pm 0.4) \times 10^{-2}$
KOEt	5.76×10^{-4}	1.00×10^{-2}	$(5.8 \pm 0.4) \times 10^{-2}$
CsOEt	7.68×10^{-4}	1.00×10^{-2}	$(7.7 \pm 1.5) \times 10^{-2}$

Tabla 4.3. Valores de k_{EtO^-} en presencia de glima.

MOEt	Valor límite	[MOEt]/M	$k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
LiOEt	4.13×10^{-4}	1.60×10^{-2}	$(2.58 \pm 0.04) \times 10^{-2}$
NaOEt	1.13×10^{-3}	1.40×10^{-2}	$(7.6 \pm 0.7) \times 10^{-2}$
KOEt	5.79×10^{-4}	1.00×10^{-2}	$(5.8 \pm 0.2) \times 10^{-2}$
CsOEt	1.32×10^{-4}	1.00×10^{-2}	$(12 \pm 8) \times 10^{-2}$

Los resultados obtenidos indican un orden de reactividad $\text{Cs}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$, es decir, la reactividad aumenta a medida que aumenta el radio del ión metálico. Estos resultados nos permiten proponer que las interacciones electrostáticas no son las dominantes en el caso concreto de la etanolisis del MNTS catalizada por iones metálicos alcalinos.

El efecto catalítico de los iones metálicos implica un descenso de la energía de activación de la reacción, lo que puede ser un resultado de la interacción del ión metálico en el estado fundamental, en el de transición o ambos (esquema 4.2.). Por tanto, la interpretación de estos datos cinéticos puede realizarse en términos de estabilización del estado fundamental y de transición.



Esquema 4.2

Las interacciones entre los iones metálicos y el TS han sido discutidos en términos del modelo de Kurz⁹⁴ para la caracterización del estado de transición de reacciones catalizadas. Diferentes variantes de este tratamiento han sido establecidas posteriormente por Mandolini⁹⁵ y Tee.⁹⁶

Las constantes de asociación para la interacción de iones metálicos y etóxidos (K_a en el esquema 4.2) son conocidas y, se asume que la interacción entre M^+ y el MNTS en el estado fundamental puede ser despreciable. Utilizando el esquema 4.2 podemos calcular la constante de asociación virtual

en el estado de transición, K_a^{ts} , mediante los datos cinéticos a través de la ecuación 4.11.

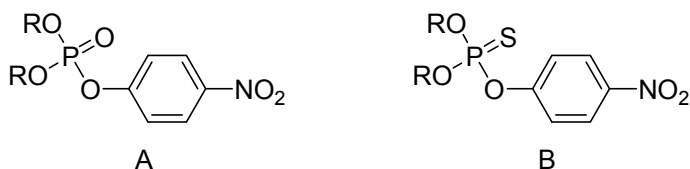
$$K_a^{ts} = \frac{k_{MOEt}K_a}{k_{EtO^-}} \quad [4.11]$$

La tabla 4.4 muestra los datos obtenidos para K_a^{ts} de acuerdo con la ecuación 4.11.

Tabla 4.4. Constante de asociación teórica para los distintos MOEt.

MOEt	K_a/M^{-1}	K_a^{ts}/M^{-1}
LiOEt	212	250
NaOEt	102	408
KOEt	90	513
CsOEt	121	15714

En un reciente trabajo Buncel y cols.⁹⁷ estudiaron el efecto catalítico de iones metálicos en reacciones de desplazamiento nucleófilo de etil y metil paraoxón (figura 4.3 A) y de etil y metil paratión (figura 4.3 B) en etanol.



R = Et, Me

Figura 4.3

La reactividad y selectividad de las reacciones estudiadas mostraban tres tipos distintos de tendencias:

- (1) Para el etil y metil paraoxón (P=O): LiOEt > NaOEt > KOEt > EtO⁻.
- (2) Para el etil paratión (P=S): KOEt > EtO⁻ > NaOEt > LiOEt.
- (3) Para el metil paratión (P=S): complejo 18-corona-6:KOEt > KOEt > EtO⁻ > NaOEt > LiOEt.

Estos tres patrones de selectividad son característicos tanto de la catálisis como de la inhibición por cationes metálicos alcalinos y depende de la naturaleza del centro electrófilo, P=O vs. P=S, y del catión metálico

empleado. La explicación de este comportamiento también puede hacerse en base a las energías del estado fundamental (GS) y del estado de transición (TS). Una posible explicación de las secuencias opuestas de selectividad para los cationes metálicos alcalinos en las series P=O y P=S se puede realizar teniendo en cuenta la teoría de Eisenman de selectividad de intercambio de iones, según la cual esta selectividad depende de factores electroestáticos y de las energías de solvatación.⁹⁸ La fuerza de la interacción entre un catión y un determinado grupo aniónico está determinada por dos factores competitivos: (i) interacciones electroestáticas como resultado de la aproximación entre iones de cargas opuestas (en este caso el grupo aniónico en el estado TS y el catión metálico alcalino), y (ii) la diferencia en las energías de solvatación/desolvatación de los iones, consecuencia de los cambios de energía requeridos para reordenar las moléculas de disolvente alrededor de los iones en la proximidad del contacto directo entre el anión y el catión metálico.

Basándose en esta aproximación se puede predecir que para grupos aniónicos con una densidad electrónica elevada, es decir, grupos con la carga localizada como en el caso del grupo P=O, el término electroestático será más importante que el término de energía de solvatación. Esto significa que para este caso, los iones pequeños se unirán más fuertemente, y viceversa, resultando en un orden de selectividad de $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$. En el esquema 4.3 se muestra esta relación:

Substrato	Selectividad	TS	Intermedio
Etil paratión	$K^+ > Na^+ > Li^+$	$P=S^{\delta-}$	$P-S^-$
Metil paratión	Corona- $K^+ > Na^+ > Li^+$	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">↓</div> <div style="text-align: center;"> <p>Aumento de la densidad electrónica del anión</p> </div> <div style="margin-left: 10px;">↓</div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">↓</div> <div style="text-align: center;"> <p>Aumento de la densidad electrónica del anión</p> </div> <div style="margin-left: 10px;">↓</div> </div>
Etil paraoxón	$Li^+ > Na^+ > K^+$	$P=O^{\delta-}$	$P-O^-$
Metil paraoxón			

Esquema 4.3

En los parationes (grupo $P=S$) el anión en su estado TS tiene una menor densidad electrónica ya que la carga negativa es dispersada por el átomo polarizable de azufre. La situación es similar a la encontrada previamente por el propio Buncel para el grupo sulfonato (RSO_3^-)^{70,75,99,100} donde la carga negativa está deslocalizada sobre los átomos de oxígeno en el estado de transición encontrándose que el término de energía de solvatación es predominante sobre el término de interacciones electroestáticas. Bajo esas condiciones, como es el caso de los parationes, la secuencia de selectividad resultante ($K^+ > Na^+ > Li^+$) es la opuesta a la observada para el etil y metil paraoxón y se correlaciona con el tamaño del radio de solvatación de los iones metálicos.

La secuencia de afinidad para la MNTS es $Cs^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$. El grupo sulfonilo del MNTS, análogamente al grupo sulfonato, tiene una baja densidad electrónica y la carga estará deslocalizada en el estado TS. De hecho, muchos tipos diferentes de resinas de intercambio iónico que contienen un grupo sulfonato en su estructura han demostrado una secuencia de reactividad igual a la encontrada en el caso del MNTS.¹⁰¹

Tanto los resultados obtenidos con la MNTS como el hecho de que $K_a' > K_a$ nos permiten llegar a la conclusión de que el estado de transición está estabilizado por los cationes. Los cationes se mantienen solvatados siendo el radio de solvatación lo más pequeño posible para poder unirse más

efectivamente. En definitiva, para la reacción de la MNTS en presencia de agentes complejantes el término de energía de solvatación va a ser predominante sobre el término de interacciones electroestáticas.

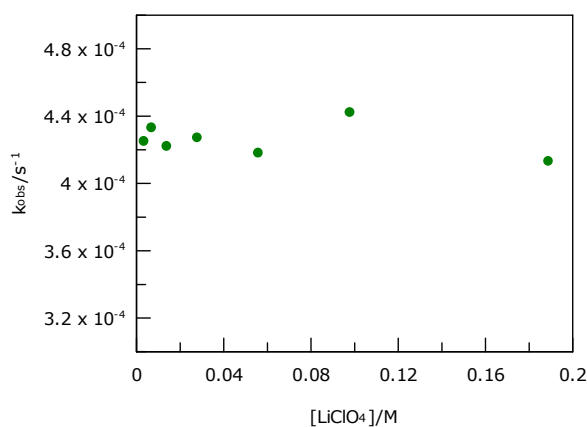
4.4. INFLUENCIA DE SALES SOBRE LA REACCIÓN

Puesto que los agentes complejantes tienen efecto sobre la velocidad de reacción, nos parece interesante estudiar el efecto de la adición de sales. Elegimos sales con un catión común al etóxido presente en la reacción.

4.4.1. INFLUENCIA DEL PERCLORATO DE LITIO SOBRE LA REACCIÓN DE LA MNTS Y LiOEt

Primero estudiamos el efecto del LiClO_4 sobre la reacción de la MNTS en presencia de LiOEt, que es la reacción que presenta menor efecto catalítico. Realizamos los experimentos manteniendo condiciones de pseudo primer orden con una concentración fija de MNTS ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) y LiOEt (1.6×10^{-2}), variando la concentración de LiClO_4 desde 3.5×10^{-3} hasta $1.9 \times 10^{-1} \text{M}$.

La gráfica 4.15 muestra los resultados obtenidos.



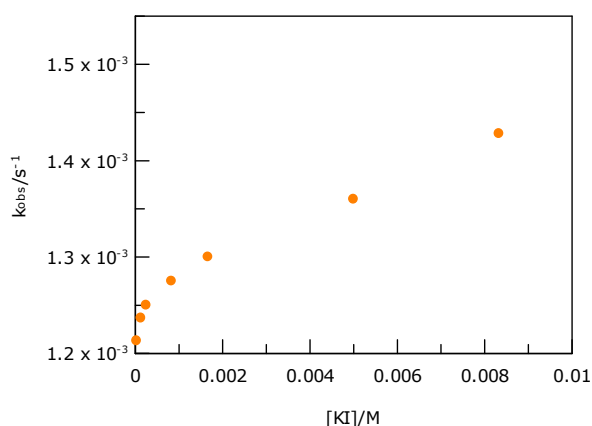
Gráfica 4.15. Influencia del LiClO_4 sobre la reacción de la MNTS ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) en presencia de LiOEt ($1.6 \times 10^{-1} \text{M}$).

No hay efecto del LiClO_4 sobre la constante de velocidad observada, lo que confirma el pobre efecto catalizador del catión Li^+ y un estado fundamental más estabilizado que el estado de transición.

4.4.2. INFLUENCIA DEL YODURO POTÁSICO SOBRE LA REACCIÓN DE LA MNTS Y KOEt

Cuando añadimos KI a la reacción en presencia de KOEt, k_{obs} aumenta hasta alcanzar un valor máximo.

El procedimiento y las condiciones utilizadas son iguales a las del caso precedente con $[\text{MNTS}] = 1 \times 10^{-4} \text{M}$ y $[\text{KOEt}] = 1.6 \times 10^{-1} \text{M}$, variando la concentración de sal en el intervalo $3.3 \times 10^{-5} - 8.3 \times 10^{-2} \text{M}$.



Gráfica 4.16. Influencia del KI sobre la reacción de la MNTS ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) en presencia de KOEt ($1.6 \times 10^{-1} \text{M}$).

Los resultados muestran una capacidad mayor de catálisis por parte del ión K^+ . Estos resultados, claramente demuestran que la adición de iones metálicos tiene un efecto catalizador que aumenta con el tamaño del catión.

4.5. INFLUENCIA DEL ETÓXIDO DE SODIO SOBRE DISTINTAS *N*-METIL-*N*-NITROSOBENCENOSULFONAMIDAS SUSTITUÍDAS EN LA POSICIÓN *PARA*

Con el objetivo de discutir el efecto que sobre la velocidad y el mecanismo de reacción tiene la presencia de distintos grupos sobre el anillo bencénico de la bencenosulfonamida, estudiamos la reacción en presencia de etóxido de sodio sobre los siguientes sustratos.

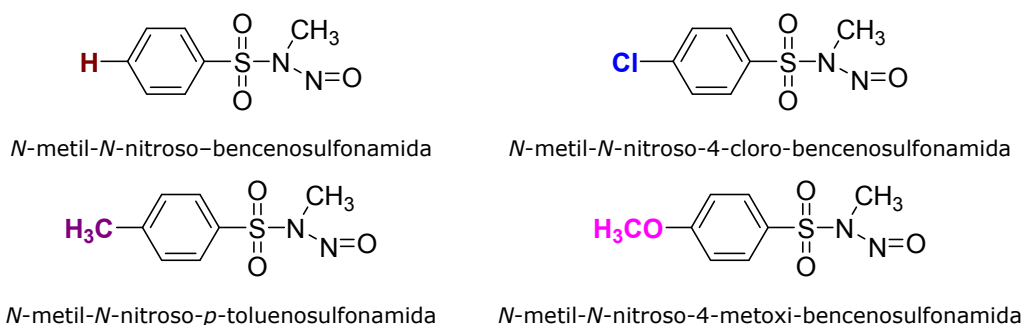


Figura 4.4

Se realizaron diferentes experimentos a una concentración fija de bencenosulfonamida ($1.0 \times 10^{-4} \text{M}$), variando la concentración de NaOEt, de tal modo que trabajamos en condiciones de pseudo primer orden.

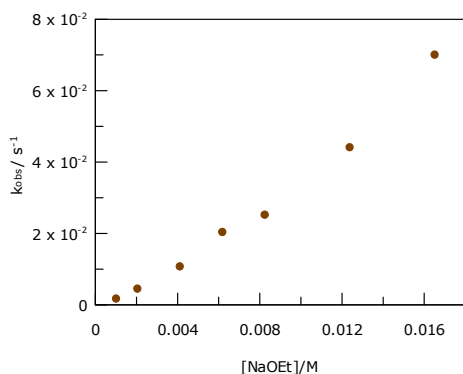
La tabla 4.6 muestra el rango de concentraciones de NaOEt utilizado con cada bencenosulfonamida.

Tabla 4.6. Rango de concentraciones de NaOEt utilizado por cada bencenosulfonamida.

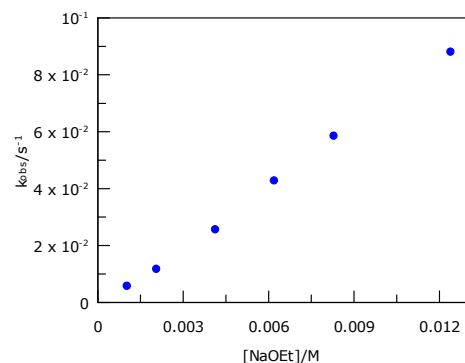
Bencenosulfonamida	[NaOEt]/M
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-bencenosulfonamida	1.0×10^{-3} - 9.9×10^{-2}
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-4-cloro-bencenosulfonamida	1.0×10^{-3} - 1.2×10^{-2}
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso-4-metoxi-bencenosulfonamida	1.0×10^{-3} - 6.0×10^{-2}
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluenosulfonamida	4.1×10^{-3} - 9.9×10^{-2}

Las gráficas siguientes muestran la variación de k_{obs} frente a la concentración de NaOEt para cada sustrato.

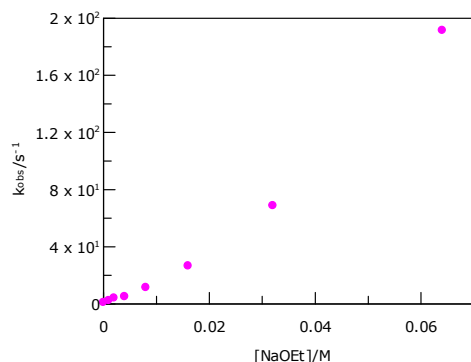
Resultados y discusión



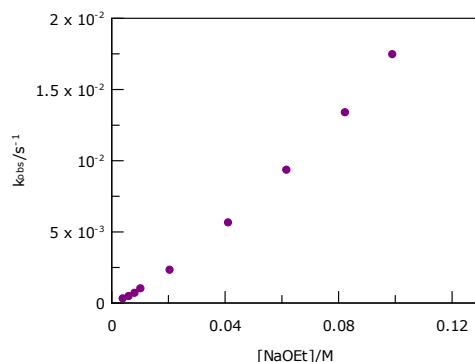
Gráfica 4.17. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[NaOEt]/M$ en la reacción de la *N*-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamida.



Gráfica 4.18. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[NaOEt]/M$ en la reacción de la *N*-metil-*N*-nitroso-4-cloro-bencenosulfonamida.



Gráfica 4.19. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[NaOEt]/M$ en la reacción de la *N*-metil-*N*-nitroso-4-metoxi-bencenosulfonamida.



Gráfica 4.20. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[NaOEt]/M$ en la reacción de la *N*-metil-*N*-nitroso-toluenobencenosulfonamida.

Para analizar los datos planteamos la reacción siguiendo el modelo descrito por Buncel y cols.⁷⁰⁻⁷⁸ (Esquema 4.1)

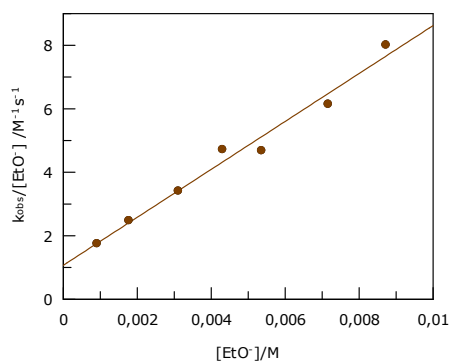
Ambos procesos contribuyen a la constante de velocidad expresada de la siguiente forma:

$$k_{obs} = k_{EtO^-} [EtO^-]_{eq} + k_{MOEt} [MOEt]_{eq} \quad [4.5]$$

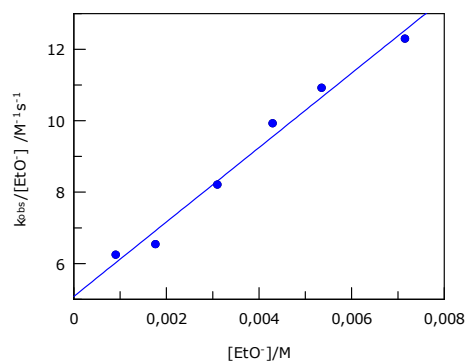
Considerando las ecuaciones 4.7 y 4.8 para las concentraciones en el equilibrio, podemos describir la ecuación 4.5 como,

$$\frac{k_{obs}}{[EtO^-]_{eq}} = k_{EtO^-} + k_{MOEt} [EtO^-]_{eq} / K_d \quad [4.6]$$

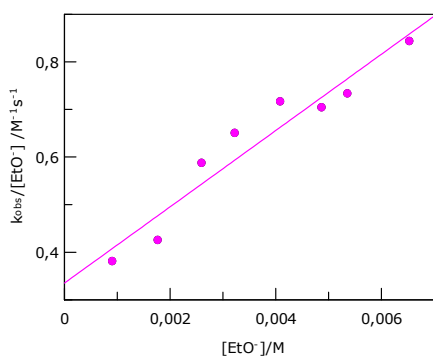
Las gráficas siguientes muestran los ajustes de los datos a la ecuación 4.6.



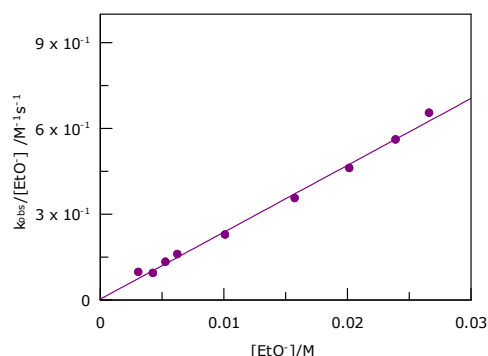
Gráfica 4.21. Variación de $k_{\text{obs}}/[\text{EtO}^-]/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ frente a $[\text{EtO}^-]/\text{M}$ para la reacción de la 4-H con NaOEt.



Gráfica 4.22. Variación de $k_{\text{obs}}/[\text{EtO}^-]/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ frente a $[\text{EtO}^-]/\text{M}$ para la reacción de la 4-Cl con NaOEt.



Gráfica 4.23. Variación de $k_{\text{obs}}/[\text{EtO}^-]/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ frente a $[\text{EtO}^-]/\text{M}$ para la reacción de la 4-MeO con NaOEt.



Gráfica 4.24. Variación de $k_{\text{obs}}/[\text{EtO}^-]/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ frente a $[\text{EtO}^-]/\text{M}$ para la reacción de la 4-Me con NaOEt.

A continuación la tabla 4.7 muestra los valores obtenidos de las constantes para ión libre y par-iónico.

Tabla 4.7. Valores de $k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $k_{\text{MOEt}}\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para las distintas *N*-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamidas sustituidas en la posición 4 del anillo bencénico.

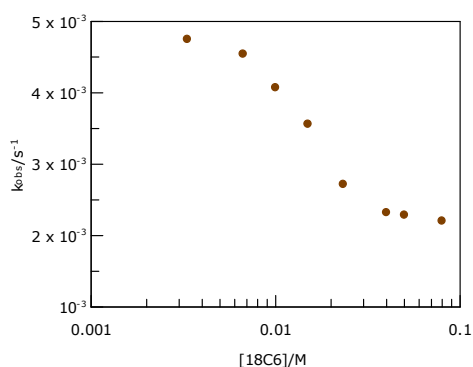
Sustrato	$k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{\text{MOEt}}\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
4-MeO	$(3.0 \pm 0.3) \times 10^{-1}$	$(7.8 \pm 0.9) \times 10^{-1}$
4-Me	$(1.2 \pm 0.9) \times 10^{-2}$	$(2.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$
4-H	1.1 ± 0.1	7.3 ± 0.4
4-Cl	5.0 ± 0.2	10.2 ± 0.7

Los valores obtenidos de k_{EtO^-} mediante el ajuste a la ecuación 4.6 tienen asociado un error debido a la incertidumbre en el cálculo de la ordenada. Para mejorar estos resultados y estudiar la reactividad del ión etóxido libre adicionamos a la reacción éter corona (18C6), que evita la formación de pares iónicos al almacenar los cationes dentro de su cavidad de tal modo que la constante de velocidad observada puede expresarse como:

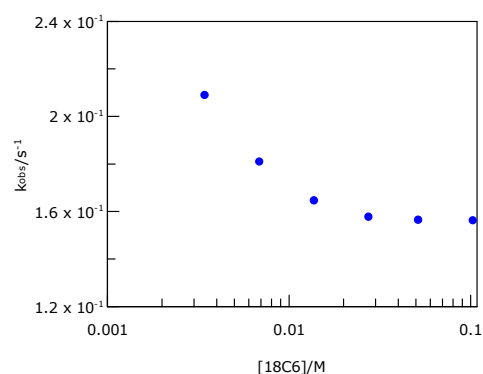
$$k_{\text{obs}} = k_{\text{EtO}^-} [\text{EtO}^-] \quad [4.10]$$

Para estudiar el efecto del éter corona sobre la reacción de los diferentes sustratos en presencia de NaOEt, se realizaron diferentes experimentos a una concentración constante de bencenosulfonamida ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) y de NaOEt en etanol anhidro, variando la concentración de éter corona. Las condiciones son de pseudo primer orden.

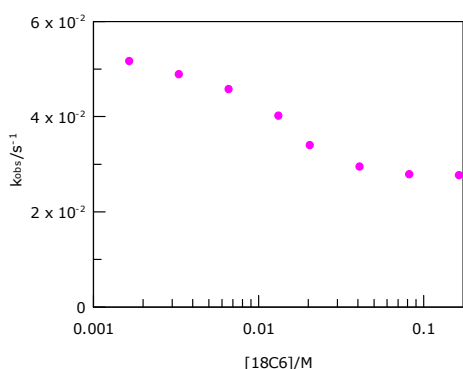
A continuación las siguientes gráficas muestran la variación de k_{obs} frente a la concentración de 18C6 para cada una de las bencenosulfonamidas.



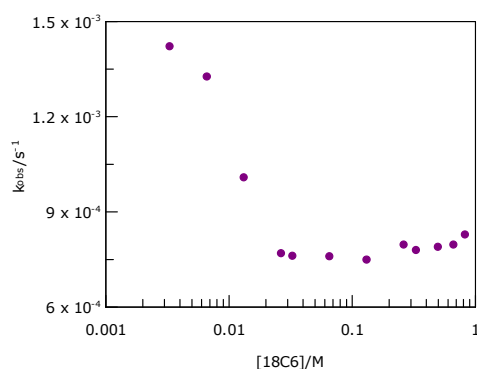
Gráfica 4.25. Variación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la variación de concentración de 18C6 para la reacción con *N*-metil-*N*-nitroso-bencenosulfonamida



Gráfica 4.26. Variación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la variación de concentración de 18C6 para la reacción con *N*-metil-*N*-nitroso-4-Cl-bencenosulfonamida



Gráfica 4.27. Variación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la variación de concentración de 18C6 para la reacción con *N*-metil-*N*-nitroso-4-metoxibencenosulfonamida



Gráfica 4.28. Variación de k/s^{-1} frente a la variación de concentración de 18C6 para la reacción con *N*-metil-*N*-nitroso-toluenobencenosulfonamida

Para calcular la constante para el ión etóxido libre, k_{EtO^-} , tomamos el valor límite de k_{obs} y lo dividimos entre la concentración de NaOEt puesta en disolución. La tabla 4.8 recoge los valores obtenidos de k_{EtO^-} . Observamos que las constantes se hacen más pequeñas a medida que los sustituyentes se hacen más electroattractores.

Tabla 4.8. Valores de $k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $k_{\text{MOEt}}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para cada sustrato.

Sustrato	$k_{\text{NaOEt}}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	Valor límite	$[\text{NaOEt}]/\text{M}$	$k_{\text{EtO}^-}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
4-MeO	$(8.4 \pm 0.4) \times 10^{-1}$	3.90×10^{-4}	1.00×10^{-2}	$(39 \pm 6) \times 10^{-3}$
4-Me	$(21.8 \pm 0.9) \times 10^{-2}$	7.56×10^{-4}	1.36×10^{-2}	$(55 \pm 7) \times 10^{-3}$
4-H	7.3 ± 0.4	2.24×10^{-3}	1.20×10^{-2}	$(18 \pm 3) \times 10^{-2}$
4-Cl	10.3 ± 0.7	2.61×10^{-3}	2.40×10^{-3}	$(11 \pm 5) \times 10^{-1}$

Para discutir el efecto de los sustituyentes sobre el mecanismo y velocidad de reacción, es necesario un tratamiento de Hammett.

La ecuación de Hammett es una ecuación empírica que relaciona las constantes de velocidad con la estructura de los reactivos.

$$\log k_x = \log k_0 + \rho \sigma_x \quad [4.12]$$

donde k es la constante de velocidad, ρ es una constante de proporcionalidad y σ_x un parámetro propio del sustituyente.

La linealidad de muchas relaciones de Hammett parece indicar la existencia de un único mecanismo de interacción. Cuando un mecanismo cambia debido a la presencia de ciertos sustituyentes, la reacción de Hammett puede presentar curvatura. Este cambio de mecanismo puede ser brusco o producirse de forma continuada. Un sustituyente en un anillo bencénico interacciona, por los menos, por medio de dos mecanismos distintos, por efecto inductivo y efecto resonante. Para sustituyentes con efecto resonante, que pueden aumentar la densidad de carga en el centro de la reacción, las correlaciones que se obtienen con σ no son del todo satisfactorias y hay que adoptar el parámetro σ^+ . Esto ocurre en nuestro estudio con el sustituyente *p*-metoxi el cual influye en la estructura resonante al aumentar la densidad electrónica. Por este motivo utilizamos los valores de σ^+ indicados en la tabla 4.9.

Tabla 4.9. Valores de σ^+ para cada bencenosulfonamida.

sustrato	σ^+
4-CH ₃ O	-0.778
4-CH ₃	-0.311
4-H	0
4-Cl	0.114

Esto implica un mecanismo caracterizado por un estado de transición en el cual el metal se coordina con los oxígenos unidos al átomo central al mismo tiempo que existe un ataque por parte del etóxido formando un intermedio pentacoordinado.

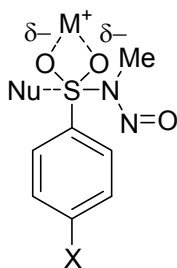
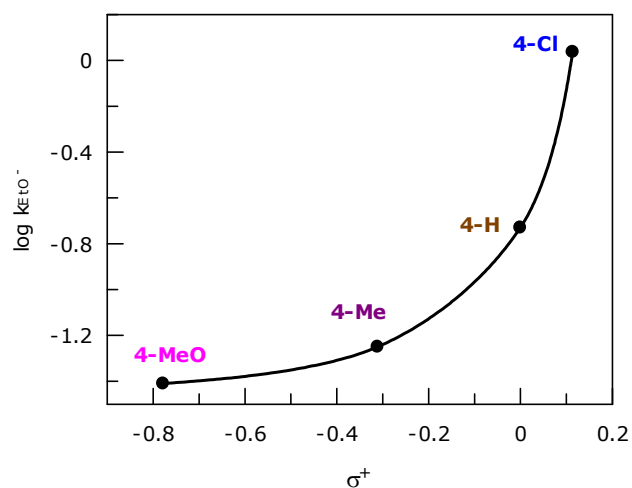
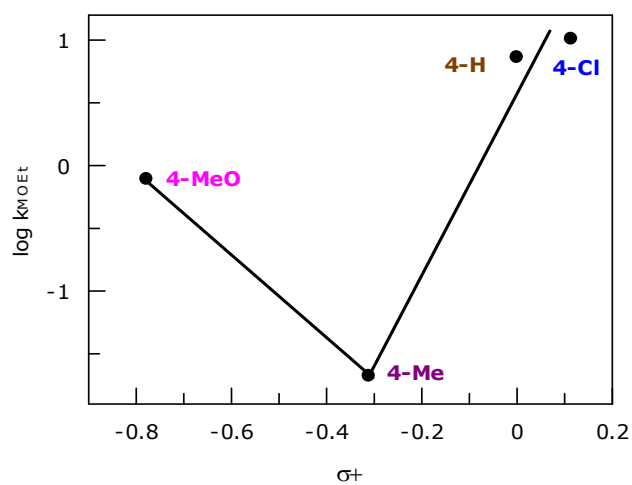


Figura 4.5

Representando logk frente a σ^+ obtenemos las siguientes correlaciones de Hammett:



Gráfica 4.29. Correlación de Hammett con k_{EtO^-} .



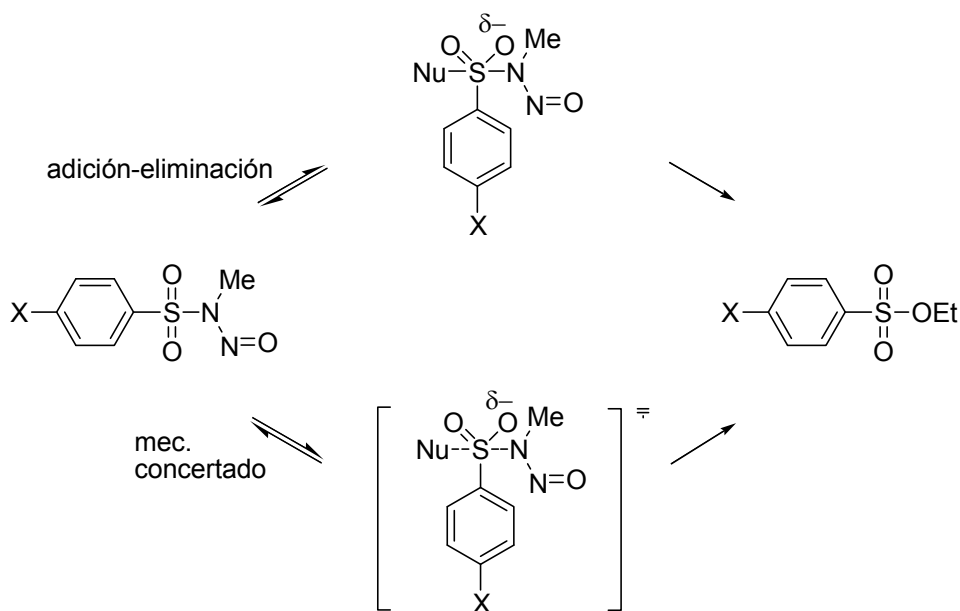
Gráfica 4.30. Correlación de Hammett con k_{MOEt} .

Ambas gráficas muestran curvatura, lo que indica un cambio en el mecanismo de la reacción provocado por la presencia de los sustituyentes en el anillo bencénico. En la gráfica 4.29, observamos un cambio de forma continuada, mientras que en la gráfica 4.30 el cambio es brusco lo que concuerda con un mecanismo en el que los pares iónicos contribuyen más a la velocidad de reacción.

Las reacciones de sustitución sobre bencenosulfonamidas pueden transcurrir por tres rutas distintas: un proceso concertado S_N2 , un mecanismo de adición-eliminación o un mecanismo tipo S_N1 .

En la gráfica 4.30 la pendiente >0 indica un mecanismo por pasos adición-eliminación, con la adición como etapa limitante de la velocidad; o un mecanismo concertado S_N2 en el cual la formación del enlace con el nucleófilo está bien avanzado y la rotura del enlace al grupo saliente es inapreciable, es decir la velocidad es independiente del grupo saliente.

El esquema 4.4 representa estas dos posibilidades.



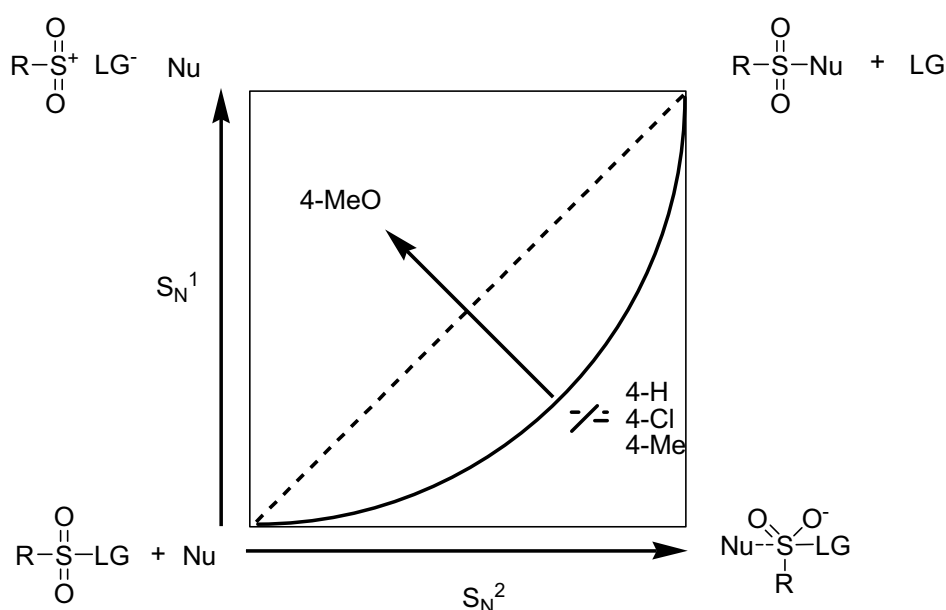
Esquema 4.4

Esto corresponde con un estado de transición poco avanzado que implica poca estabilización de la carga negativa que se encuentra sobre el átomo de oxígeno unido al azufre. El presente estudio no permite distinguir entre estos dos mecanismos.

Una pendiente <0 , como es el caso de la 4-MeO, indica un ataque rápido, donde la donación de carga acelera la reacción, lo que implica un estado de transición tardío con una mayor estabilización de la carga que reside sobre el oxígeno unido al azufre, proponiéndose un mecanismo S_N1 , en

el cual la velocidad de reacción es fuertemente dependiente del grupo saliente.

La situación puede ser representada esquemáticamente por un diagrama de More O'Ferrall-Jencks¹⁰² (Esquema 4.5). El 4-CH₃O reacciona a través de un estado de transición disociativo, mientras que el 4-H, 4-Cl y 4-Me transcurren a través de un estado de transición asociativo.



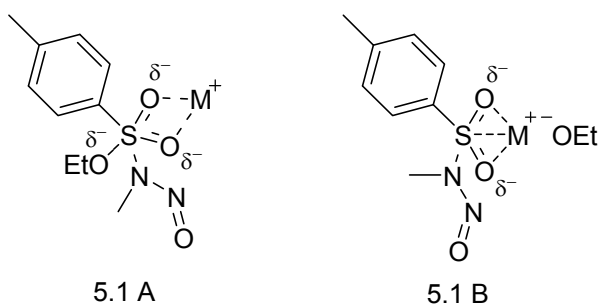
Esquema 4.5

En la sustitución nucleófila, los modelos S_N1 y S_N2 , no son modelos alternativos pero sí, probablemente, los dos extremos de un mecanismo que es intermedio a los dos. El estado de transición pentacoordinado en la S_N2 y el par iónico solvatado como intermedio de la S_N1 están estructuralmente relacionados. Cuando las condiciones de reacción varían gradualmente, puede considerarse el paso del estado de transición de la S_N2 al intermedio de la S_N1 sin discontinuidad de estructura y energía. Este efecto será pequeño en aquellos mecanismos que estén claramente próximos a uno de los modelos teóricos, pero para aquellas reacciones cuyo mecanismo esté próximo al punto intermedio entre los dos modelos, el efecto del sustituyente puede ser notable.

5. CONCLUSIONES

El estudio de la etanólisis del MNTS en presencia de etóxidos alcalinos muestra que el ataque nucleófilo se produce exclusivamente sobre el azufre de la nitrososulfonamida.

Los resultados cinéticos nos permiten proponer un mecanismo en el que la reacción progresa tanto a través de la interacción con iones etóxido libre, como a través de la interacción con el par iónico (esquema 5.1A y 5.1B respectivamente). La catálisis muestra un aumento de la reactividad al aumentar el tamaño del ión metálico.



Esquema 5.1

El estudio cinético en presencia de agentes complejantes nos permite obtener la constante de asociación virtual para el estado de transición obteniéndose un aumento en su valor con el tamaño del ión metálico. Por tanto, la reacción tiene lugar a través de un mecanismo donde el término de solvatación es más importante que el término de energías electrostáticas y donde el estado de transición está estabilizado por los cationes. La adición de sales confirma estos resultados.

El estudio del efecto de los distintos sustituyentes sobre el anillo bencénico de las *N*-nitrososulfonamidas muestra dos mecanismos de interacción diferentes. Mientras el 4-Cl, 4-H, y 4-Me reaccionan a través de un estado de transición asociativo con un intermedio pentacoordinado, el 4-MeO, lo hace a través de un mecanismo disociativo debido al efecto resonante que aumenta la densidad de carga en el centro de reacción.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 P. N. Magee, J. N. Barnes, *Br. J. Cancer*, **10**, 114 (1956)
- 2 *IARC Sci. Publ. N° 1-40*, R. A. Scalan, S. R. Tannenbaun, Eds., ACS Symposium: Washington, 1981
- 3 A. Chardin, C. Laurence, M. Berthelot, D. G. Morris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1047 (1996)
- 4 P. Rousteno, J. Karjalainen, *Spectrochim. Acta*, **37A**, 535 (1981)
- 5 H. Mønllendal, J. Grundnes, P. Klaboe, *Spectrochim. Acta*, **24A**, 1669 (1981)
- 6 D. L. H. Williams, *Nitrosation*, Cambrige University Press: England, 1988
- 7 L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Inc. Company: New York, 1940
- 8 E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, 65 (1958)
- 9 E. D. Hughes, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, 82 (1958)
- 10 J. H. Ridd, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **16**, 1 (1978)
- 11 M. P. García-Santos, E. Calle, J. Casado, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7506 (2001)
- 12 M. P. García-Santos, S. Gonzalez-Mancebo, J. Hernández-Benito, E. Calle, J. Casado, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2177 (2002)
- 13 M. P. García Santos, E. Calle, J. Casado, *Polyhedron*, **22**, 1059 (2003)
- 14 J. A. Manso, M. T. Pérez-Prior, M. P. García-Santos, E. Calle, J. Casado, *Chem. Res. Toxicol.*, **18**, 1161 (2005)
- 15 C. Bravo, P. Hervés, J. R. Leis, M. E. Peña, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2091 (1991)
- 16 J. Casado, A. Castro, M. Mosquera, J. Vazquez Tato, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **87**, 1211 (1983)
- 17 G. Hallet, D. H. L. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1372 (1980)
- 18 J. Casado, A. Castro, M. Mosquera, J. R. Leis, M. E. Peña, *Monatsh Chem.*, **115**, 1047 (1984)
- 19 F. J. Kedzy, J. Jaz, A. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **67**, 687 (1958)
- 20 S. S. Mirvish, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 325 (1975)
- 21 S. S. Mirvish, *IARC Sci. Publ. N°3*, 104 (1972)
- 22 S. S. Mirvish, *J. Nalt. Cancer. Inst.*, **46**, 1183 (1971)
- 23 C. N. Berry, B. C. Challis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1638 (1974)
- 24 J. K. Snyder, L. M. Stock, *J. Org. Chem.*, **45**, 886 (1980)
- 25 A. Castro, E. Iglesias, J. R. Leis, M. E. Peña, J. Vazquez Tato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1725 (1986)
- 26 M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **3**, 1 (1964)
- 27 B. C. Challis, J. N. Iley, H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1037 (1983)
- 28 J. Casado, A. Castro, F. Meijide, J. Vazquez Tato, M. Mosquera, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1759 (1987)
- 29 L. Garcia-Rio, J. R. Leis, J. A. Moreira, F. Norberto, *J. Phys. Org. Chem.*, **11**, 756 (1998)
- 30 L. Garcia-Rio, E. Iglesias, J. R. Leis, *J. Org. Chem.*, **62**, 4701 (1997)
- 31 D. H. L. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1838 (1976)
- 32 L. Garcia-Rio, J. R. Leis, J. A. Moreira, F. Norberto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1613 (1998)
- 33 J. A. Sousa Moreira, *Estudio Cinético de Reacciones de Transferencia Protónica del Grupo Nitroso y de Solvólisis de Cloruros en Diversos Medios*. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 2000
- 34 L. Garcia-Rio, J. R. Leis, J. A. Moreira, F. Norberto, *J. Phys. Org. Chem.*, **11**, 756 (1998)

- 35 C. Adam, L. García-Río, J. R. Leis, J. A. Moreira, *Tetrahedron*, **62**, 8822 (2006)
- 36 M. González-Jiménez, J. Arenas-Velañón, E. Calle, J. Casado, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7680 (2011)
- 37 T. A. Meyer, D. H. L. Williams, R. Bormet, S. L. Ooi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1383 (1982)
- 38 H. von Pechman, *Chem. Ber.*, **27**, 1888 (1894)
- 39 Th. J. de Boer, H. J. Backer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **73**, 229 (1954)
- 40 M. Pearce, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 887 (1980)
- 41 A. Castro, J. R. Leis, M. E. Peña, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1861 (1989)
- 42 J. M. Barnes, P. N. Magee, *Br. J. Ind. Med.*, **11**, 167 (1954)
- 43 G. J. Karabastos, R. A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4373 (1964)
- 44 F. K. Zimmermann, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 985 (1971)
- 45 H. Druckrey, *Xenobiotica*, **3**, 271 (1973)
- 46 J. T. Thompson, D. H. L. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1932 (1977)
- 47 B. C. Challis, M. R. Osborne, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1526 (1973)
- 48 S. S. Singer, B. B. Cole, *J. Org. Chem.*, **46**, 3461 (1981)
- 49 S. Oae, N. Asai, K. Fujimori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1124 (1978)
- 50 L. García-Río, E. Iglesias, J. R. Leis, M. E. Peña, A. Rios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 29 (1993)
- 51 E. Iglesias, A. Fernández, L. García-Río, J. R. Leis, *Langmuir*, **11**, 1917 (1995)
- 52 E. Iglesias, J. R. Leis, M. E. Peña, *Langmuir*, **10**, 662 (1994)
- 53 J. Casado, A. Castro, F. M. Lorenzo, F. Meijide, *Monatsh. Chem.*, **117**, 335 (1986)
- 54 J. Casado, A. Castro, M. A. López-Quintela, F. M. Lorenzo-Barral, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 401 (1987)
- 55 E. Calle, J. Casado, J. L. Cinos, F. J. García-Mateos, M. Tostado, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 987 (1992)
- 56 J. Casado, F. M. Lorenzo, M. Mosquera, M. F. Rodríguez, *Can. J. Chem.*, **62**, 136 (1984)
- 57 J. Alberty en *Proton Transfer reactions*, E. Caldin, V. Gold, Eds., Chapman & Hall: London, 1973
- 58 L. C. S. Melander, W. H. Saunders, *Reactions Rates of Isotopic Molecules*, John Wiley & Sons: New York, 1980
- 59 P. Legzdins, R. Reina, M. J. Shaw, *Organometallics*, **12**, 1029 (1993)
- 60 L. García-Río, J. R. Leis, J. A. Moreira, F. Norberto, *J. Org. Chem.*, **66**, 381 (2001)
- 61 C. Adam, L. García-Río, J. R. Leis, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 1181 (2004)
- 62 M. Struempel, B. Ondruska, A. Stark, *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 1014 (2009)
- 63 C. E. Searle, *Chemical Carcinogens*, 2nd Ed.; ACS Monograph 182, American Chemical Society: Washington DC, 1985
- 64 M. Börzsönyi, K. Török, A. Pintér, J. Tomás, G. Kolar, B. Spiegelhalder, *Neoplasma*, **35**, 257 (1988)
- 65 H. S. Young, N. J. E. Wilson, J. Winter, M. H. Beck, *Contact Dermatitis*, **50**, 313 (2004)
- 66 G. R. J. Thatcher, R. Kluger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **25**, 99 (1989)
- 67 R. Kämer, *Coord. Chem. Rev.*, **182**, 243 (1999)
- 68 D. Herschlag, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4665 (1987)
- 69 M. J. Pregel, E. J. Dunn, R. Nagelkerke, G. R. J. Thatcher, E. Buncel, *Chem. Soc. Rev.*, 449 (1995)
- 70 M. J. Pregel, E. J. Dunn, E. Buncel, *Can. J. Chem.*, **68**, 1846 (1990)
- 71 E. J. Dunn, E. Buncel, *Can. J. Chem.*, **67**, 1440 (1989)
- 72 R. Nagelkerke, G. R. J. Thatcher, E. Buncel, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 163 (2003)
- 73 E. Buncel, K. G. Albright, I. Onyido, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 601 (2004)
- 74 E. Buncel, E. J. Dunn, R. A. B. Bannard, J. G. Purdon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 162 (1984)
- 75 E. Buncel, M. J. Pregel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1566 (1989)
- 76 E. Buncel, R. Nagelkerke, G. R. J. Thatcher, *Can. J. Chem.*, **81**, 53 (2003)
- 77 M. J. Pregel, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10 (1993)
- 78 M. J. Pregel, E. Buncel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 307 (1991)
- 79 Y. Okamoto, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **22**, 485 (1957)
- 80 Y. Okamoto, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4979 (1958)
- 81 J. E. Leffler, E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, 1963, Cap. 7
- 82 F. G. Bordwell, G. D. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1058 (1952)
- 83 D. N. Kershaw, J. A. Leisten, *Proc. Chem. Soc.*, 84 (1960)
- 84 R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4231 (1953)
- 85 M. J. Pregel, E. J. Dunn, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3545 (1991)

Bibliografia

- 86 K. T. Douglas, A. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 515 (1976)
87 W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinenmann: Oxford, 1998
88 G. Dauphin, A. Kergomard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **5**, 486 (1961)
89 C. N. Berry, B. C. Challis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1638 (1974)
90 T. H. Black, *Aldrichimica Acta*, **16**, 3 (1983)
91 V. Pechanec, O. Kocian, J. Zavada, *Collect. Czech. Chem., Commun*, **47**, 3405 (1982)
92 J. Barthel, G. Bader, M. Raach-Lenz, *Z. Phys. Chem. (Munich)*, **84**, 100 (1973)
93 J. Barthel, J. C. Justice, R. Wachter, *Z. Phys. Chem. (Munich)*, **84**, 10 (1973)
94 J. L. Kurz, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 987 (1963)
95 R. Cacciapaglia, L. Mandolini, *Chem. Soc. Rev.*, **22**, 221 (1993)
96 O. S. Tee, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **29**, 1 (1994)
97 I. H. Um, Y. H. Shin, S. E. Lee, K. Yang, E. Buncel, *J. Org. Chem.*, **73**, 923 (2008)
98 G. Eisenman, *Biophys. J.*, **2**, 259 (1962)
99 R. Nagelkerkle, M. J. Pregel, E. J. Dunn, G. R. J. Thatcher, E. Buncel, *Org. React.*, **105**, 11 (1995)
100 H. J. Pregel, E. Buncel, *J. Org. Chem.*, **56**, 5583 (1991)
101 D. Reichenberg, *Ion Exchange*, Marcel-Dekker: New York, 1966, Vol. 1, Cap 7
102 R. A. More O'Ferral, *J. Chem. Soc. B*, 274 (1970)

Segunda Parte

“Estudio cinético de la reactividad de organolíticos. Litiación con Butillitio”

1. INTRODUCCIÓN

Un compuesto organolítico se define como aquel en el que existe al menos un enlace directo carbono-litio.

Schlenk y Holtz¹ sintetizaron el primer compuesto organolítico en 1917 aunque estos compuestos no cobraron importancia hasta la década de los años 30, cuando Ziegler desarrolló un método conveniente para su preparación.² Los compuestos organolíticos están fuertemente polarizados debido al carácter electropositivo del Li. Son por tanto, bases y nucleófilos altamente reactivos, y han ido desplazando a los reactivos de Grignard en síntesis orgánica, tanto de nivel laboratorio como en el ámbito industrial. Debido a su alta reactividad, son incompatibles con agua, oxígeno, dióxido de carbono y tienen que ser manipulados bajo atmósfera protectora de nitrógeno o, preferiblemente, argón.

Hemos centrado nuestro interés en la reactividad del organolítico más utilizado en síntesis orgánica, el butillitio (BuLi), en concreto en su reacción de desprotonación de diferentes sustratos en tetrahidrofurano (THF).

Hasta ahora la alta reactividad del BuLi en THF ha limitado el número de investigaciones sobre estos sistemas. Del mismo modo, no existen disoluciones stock de BuLi en THF. Los espectrofotómetros convencionales no permiten en muchos casos el seguimiento de estas reacciones, las cuales exigen temperaturas de trabajo muy bajas para evitar la interacción entre el

organolítico y el disolvente. Sin embargo, nosotros a través de una sonda de baja temperatura y un espectrofotómetro UV-VIS Ocean Optics 4000 hemos podido estudiar reacciones a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y contrastar los resultados experimentales con datos obtenidos a partir de experimentos de RMN de ^1H , ^7Li y ^6Li a la misma temperatura.

El objetivo de este trabajo ha sido, en primer lugar, el seguimiento de la reacción de desprotonación del bencil metil éter para responder a una serie de preguntas: (a) ¿la velocidad de reacción de desprotonación es adecuada para seguirla por espectroscopia UV-VIS?, (b) ¿cuál es el estado de agregación de la especie reactiva?, (c) ¿influye la polaridad del medio en la velocidad de reacción?, (d) ¿afecta el cambio de polaridad a la constante de equilibrio entre el tetrámero y el dímero?.

A continuación hemos estudiado la reacción del BuLi con bencil etil éter, bencil *terc*-butil éter, difenilmetano y trifenilmetano, con el fin de establecer la dependencia de la velocidad de reacción con la estabilidad del carbanión generado.

2. INFORME BIBLIOGRÁFICO

2.1. COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

Un compuesto organometálico es aquel en el que al menos un átomo de carbono se une a un átomo metálico de forma directa, siendo el enlace de mayor o menor polaridad. Por tanto, no se consideran organometálicos aquellos compuestos en que un metal se une a una molécula o fragmento por un átomo distinto al carbono, como ocurre en muchos compuestos de coordinación.

Hasta 1940 no se pudieron sintetizar muchos compuestos organometálicos por lo que se suponía que el enlace carbono-metal era poco estable. En realidad, la dificultad de su síntesis no es debida a un problema termodinámico sino a un problema cinético que hace necesario inhibir las reacciones de descomposición de los compuestos formados. No obstante, la estabilidad termodinámica decrece con el tamaño del metal y la temperatura. En general, son poco estables frente a la oxidación e hidrólisis pues en ambos casos se obtienen productos de gran estabilidad.

Los organometálicos pueden clasificarse según el grupo al que pertenece el metal. Nosotros nos hemos centrado en los compuestos organolíticos y, en particular, en el BuLi por ser el más utilizado en síntesis orgánica.

2.2. COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

Un compuesto organolítico posee en su estructura como mínimo un átomo de carbono unido directamente a un átomo de litio. La naturaleza electropositiva del litio hace que la densidad de carga del enlace esté sobre el átomo de carbono y, por tanto, que se forme un carbanión. De ahí, el uso de los organolíticos simples, metililitio (MeLi), butililitio (BuLi), *s*-butililitio (*s*-BuLi), *t*-butililitio (*t*-BuLi) o fenililitio (PhLi) como bases muy fuertes.

Como los grupos metileno son donantes de electrones débiles, la basicidad del organolítico aumenta con el número de sustituyentes alquilo sobre el átomo de carbono que soporta la carga. Esto hace que el *t*-BuLi sea la base química más fuerte comercialmente disponible con un pK_a mayor de 53.

Además de la estabilidad del carbanión generado, un factor determinante de la reactividad de estos compuestos es la estructura que presenten en disolución.

2.2.1. ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

La estructura de los compuestos organolíticos (naturaleza del enlace carbono-metal, estado de agregación, presencia de ligandos del Li, solvatación, etc.) es uno de los factores primordiales que determina tanto la estabilidad como la reactividad de este tipo de sistemas.

La naturaleza del enlace C-Li ha sido motivo de gran controversia, aunque la tendencia predominante en la actualidad es considerar que se trata de un enlace esencialmente iónico,³ aunque con una pequeña contribución covalente que no puede ser despreciada.⁴

Los compuestos organolíticos pueden existir como pares iónicos. Un par iónico es una pareja de iones, de carga opuesta, con una vida lo suficientemente elevada como para que sean entidades cinéticamente reconocibles en disolución. Los dos iones se mantienen unidos mediante interacciones electrostáticas.⁵ Los pares iónicos⁶ pueden ser de dos tipos:

a) pares iónicos separados por el disolvente (SSIP). El anión y el catión están separados por moléculas de disolvente, por lo que las interacciones C-Li son más débiles. Esta estructura es típica de compuestos con elevada deslocalización de la carga negativa, en disolventes etéreos. Se trata de intermedios muy reactivos.

b) pares iónicos de contacto (CIP). La distancia entre anión y catión es pequeña, y no hay moléculas de disolvente entre ellos. Las interacciones C-Li son relativamente fuertes. Son típicas de compuestos en los que la carga negativa está localizada o en los que el contraión es más grande que el Li, como por ejemplo el Cs. Dentro de este grupo, los estados de agregación pueden variar, apareciendo como monómeros, dímeros, tetrámeros o incluso oligómeros más complejos. Cuanto mayor sea el estado de agregación, menor será la reactividad el compuesto.

La existencia de SSIP o CIP, y el estado de agregación en este último caso, dependen de diversos factores:

- Temperatura: las bajas temperaturas favorecen la presencia de SSIP, y dentro de los CIP, la existencia de especies menos agregadas.
- Catión: cuanto más grande es el catión, mayor es la proporción de CIP presente. Así, para un mismo anión, como por ejemplo los derivados de fluoreno, las sales de litio son predominantemente SSIP mientras que las de cesio son CIP.⁶
- Disolvente: los disolventes más polares (tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano) favorecen la presencia de SSIP, mientras que los apolares (hidrocarburos), provocan la formación de CIP con diversos estados de agregación. Por ejemplo, se ha establecido que el *t*-BuLi es tetramérico en disolventes apolares (benceno, hexano, ciclohexano), dimérico en dietiléter y monomérico en THF.⁷

- Concentración: cuanto mayor sea, mayor será el grado de agregación de las especies existentes en disolución.
- Adición de agentes complejantes: su adición favorece la formación de SSIP o, al menos, la disminución del grado de agregación en los CIP. Reich y cols.⁸ han demostrado que el PhLi existe como una mezcla de monómero y dímero en THF, mientras que si se añade *N, N, N', N'', N'''*-pentametildietilentriamina (PMDTA) o *N, N, N', N', N'' N''*-hexametilfósforamida (HMPA), la única especie presente en el medio es el correspondiente monómero. Los disolventes coordinantes más utilizados en reacciones con organolíticos, en orden creciente de poder activante son: HMPA> PMDTA> esparteína> DMPU> TMEDA> THF> *t*-BuOMe> Et₂O.

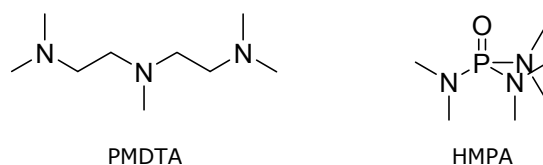


Figura 2.1

2.2.1.1. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos.

Los primeros métodos que se utilizaron para determinar las estructuras de los compuestos organolíticos se basaban en la medida de las propiedades coligativas de las disoluciones de dichos compuestos: crioscopia,⁹ ebulloscopia y medidas de presión de vapor,¹⁰ principalmente. Estos métodos han visto limitada su aplicación debido al rango de concentraciones y temperaturas en los que operan. Por ello, y debido a la gran influencia que tiene la estructura sobre la reactividad y la estereoselectividad de las reacciones en que participan compuestos orgánicos, se han desarrollado nuevas técnicas de análisis estructural y hoy en día se emplean diferentes métodos para determinar las estructuras de compuestos organolíticos tanto en disolución como en estado sólido.

2.2.1.2. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante difracción de rayos X.

La difracción de rayos X es un método muy útil para conocer la estructura de un compuesto organolítico en estado sólido. El principal inconveniente que presenta este método es que no siempre se pueden conseguir cristales adecuados. Además, la estructura de un compuesto en estado sólido no tiene porqué coincidir con la de dicho compuesto en disolución, y esta última es la más interesante desde el punto de vista de la reactividad de estos compuestos. Por ejemplo, el *t*-BuLi es monómero en disolución de THF,⁷ mientras que en estado sólido¹¹ se encuentra formando un tetrámero. El hecho de que existan estas diferencias estructurales tan significativas obliga a realizar estudios en disolución y en condiciones sintéticamente útiles para poder interpretar los mecanismos en los que intervienen especies organolíticas. Para ello, se han empleado las espectroscopias IR y Raman, UV-VIS y de RMN. La principal ventaja que presenta este tipo de técnicas es que están presentes prácticamente en todos los laboratorios de química.

2.2.1.3. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante métodos espectroscópicos. Espectroscopia IR y Raman.

Estas técnicas han sido empleadas para el estudio de carbaniones puesto que pueden proporcionar información sobre la estructura y el enlace, sobre todo en fase sólida y en estudios con matrices.⁵ En esta técnica es muy habitual la sustitución isotópica $^1\text{H}/^2\text{H}$, $^6\text{Li}/^7\text{Li}$, $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ para un análisis vibracional completo. Los estudios en disolución están limitados por la elevada reactividad de los compuestos organolíticos con los disolventes más utilizados habitualmente. Aún así, se han realizado algunos como, por ejemplo, el llevado a cabo por Weiner y cols.¹² que han permitido saber que el *t*-BuLi en benceno tiene estructura tetramérica. Estos investigadores encontraron una señal a 521 cm^{-1} en el espectro RAMAN que asignaron al enlace C-Li totalmente simétrico. Al realizar el estudio de infrarrojos la especie no

presentaba ninguna actividad, lo que confirmaba la estructura tetramera. Si se tratase de una estructura de simetría C_{4v} u otra de baja simetría, ésta debería ser activa en el IR.

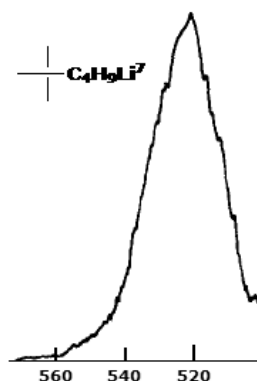
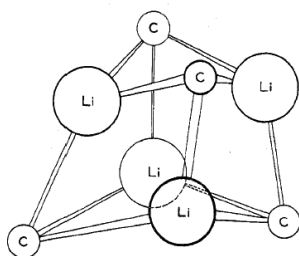


Figura 2.2. Modelo propuesto por Weiner y cols¹² para el *t*-BuLi tetramero en benceno.

Figura 2.3. Espectro Raman del *t*-BuLi⁷ en la región de 500-600 cm^{-1} .

2.2.1.4. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante métodos espectroscópicos. Espectroscopia UV-VIS.

Se puede utilizar la espectroscopia UV-VIS^{5,13} para conocer si un compuesto organolítico es CIP o SSIP. Buncel y cols.⁵ estudiaron la presencia de CIP y SSIP en función de la polaridad del medio.

Encontraron que el trifenilmetililitio es CIP en Et_2O y SSIP en THF y DME a temperatura ambiente. Sin embargo, el trifenilmetilpotasio es CIP en Et_2O , SSIP en DME pero en THF ambas especies están presentes. Concluyeron que la tendencia a la formación de SSIP aumenta a medida que aumenta el poder de solvatación del disolvente, esto es $\text{Et}_2\text{O} < \text{THF} < \text{DME}$. Además la tendencia a la formación de SSIP es mayor para los pares iónicos con Li^+ que para los de K^+ .

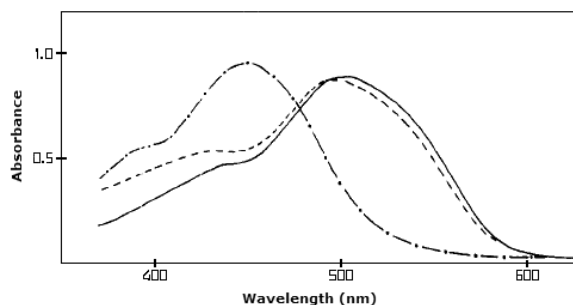


Figura 2.4. Espectro de absorción del trifenilmetilítio en éter (— · —), tetrahidrofurano (—) y dimetoxietano (— — —) a temperatura ambiente.

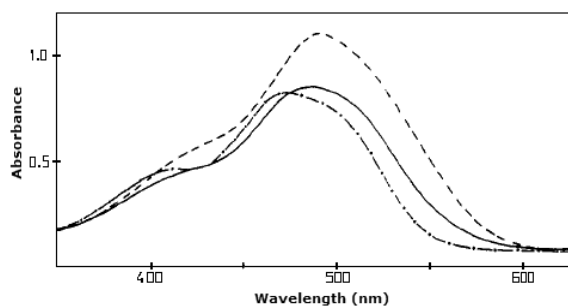


Figura 2.5. Espectro de absorción del trifenilmetilpotasio en éter (— · —), tetrahidrofurano (—) y dimetoxietano (— — —) a temperatura ambiente.

La figura 2.4 muestra el espectro de absorción UV-VIS del trifenilmetilítio en los tres disolventes. En Et_2O el máximo de absorción se encuentra a 446 nm con un hombro a 390 nm, mientras que en THF y DME el máximo de absorbancia está en 500 y 496 nm con hombros a 435 y 432 nm, respectivamente. El cambio del máximo en la banda de absorción es indicativo del tipo de compuesto presente, correspondiendo a longitudes de onda mayores el tipo SSIP. Además, al añadir un agente complejante sólo se observa efecto sobre la banda del trifenilmetilítio en Et_2O , lo que evidencia el carácter CIP en este disolvente.

Similares experimentos fueron llevados a cabo sobre el trifenilmetilpotasio (figura 2.5). En este caso, el desplazamiento a longitud de onda mayor corresponde al compuesto disuelto en DME y por tanto, en este disolvente se encontrará como SSIP. Al añadir éter corona, se producen cambios tanto en la disolución en THF como en Et_2O .

Un inconveniente de este método es que no es útil para conocer el estado de agregación.

2.2.1.5. Determinación de la estructura de los compuestos organolíticos mediante métodos espectroscópicos. Espectroscopia de RMN.

Los métodos que emplean la resonancia magnética nuclear como técnica para determinar la estructura de los compuestos organolíticos son los más utilizados en la actualidad. Sólo explicaremos con detalle algunas de las técnicas más empleadas en disolución.

Existen dos isótopos estables de Li: el ${}^6\text{Li}$, con una abundancia natural del 7.4% y número cuántico de spin $I=1$, y el ${}^7\text{Li}$, cuya abundancia es del 92% y para el que $I=3/2$.¹⁴ El momento cuadrupolar del ${}^6\text{Li}$ es el menor que existe de todos los núcleos con $I > 1/2$, y su relajación se debe, sólo en parte, a la interacción del gradiente de campo eléctrico externo con el momento cuadrupolar. Sin embargo, en el caso del ${}^7\text{Li}$, el momento cuadrupolar es mucho mayor, así como su implicación en la relajación, sobre todo a bajas temperaturas. Por ello, los multipletes debidos a acoplamientos de un núcleo con Li suelen aparecer bien resueltos en el caso del ${}^6\text{Li}$ y peor resueltos para el ${}^7\text{Li}$.

-Método basado en el acoplamiento escalar ${}^6\text{Li}$ - ${}^{13}\text{C}$.

Es uno de los métodos más utilizados para averiguar el estado de agregación de los compuestos organolíticos.^{7,15} Consiste en obtener el espectro de RMN de ${}^{13}\text{C}$ del compuesto organolítico marcado isotópicamente con ${}^6\text{Li}$ y analizar la multiplicidad de la señal correspondiente al carbono unido al Li, multiplicidad (M) que viene dada por la siguiente ecuación:

$$M = 2nI + 1 \quad [2.1]$$

donde n es el número de núcleos con los que se acopla el núcleo objeto de estudio. La ecuación para el ${}^6\text{Li}$ ($I=1$) queda de la siguiente forma:

$$M = 2n + 1 \quad [2.2]$$

En la figura 2.6 se muestran dos espectros de RMN de ^{13}C del PhLi en distintos disolventes. Basándonos en el acoplamiento $^6\text{Li}-^{13}\text{C}$, podemos deducir el estado de agregación del PhLi en esos disolventes; así, en THF puro se observa un quintuplete que indica que el PhLi se encuentra como dímero ($5 = 2n+1$, $n = 2$), sin embargo en THF en presencia de un agente desagregante (PMDTA) se observa un triplete y por lo tanto el PhLi se encuentra como monómero.

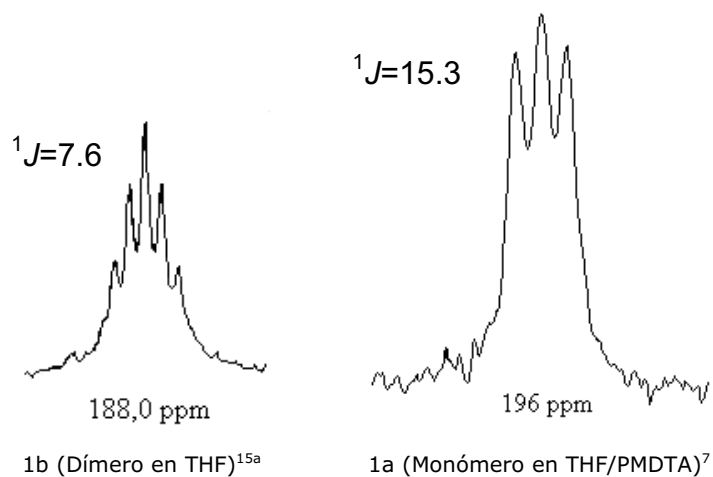


Figura 2.6. Espectros de RMN $^6\text{Li}-^{13}\text{C}$ del PhLi según el tipo de agregado.

Además, se ha determinado experimentalmente que la constante de acoplamiento $^{13}\text{C}-^6\text{Li}$ es relativamente independiente del tipo de compuesto a estudiar y que, básicamente, es función del número de átomos de Li unidos al carbono (n en la ecuación 2.3.):

$$J(^{13}\text{C}-^6\text{Li}) = (17 \pm 2)/n \text{ Hz} \quad [2.3]$$

-Método de la huella isotópica (Isotopic Fingerprint Method).

Al sustituir un átomo de un compuesto por su isótopo, cambiará el desplazamiento químico de las señales correspondientes a los átomos unidos directamente al átomo reemplazado, o incluso el de aquellos que se encuentran a algún enlace de distancia de éste. La señal que originan los

átomos que se encuentran a un enlace de distancia del átomo reemplazado se desplaza a campo alto. Cuando se encuentran a mayor distancia, el desplazamiento químico puede tener sentido contrario.

Este hecho ha sido aprovechado por Günther y cols.^{16a} para desarrollar un método que permite conocer el estado de agregación de un compuesto organolítico basado en los desplazamientos que sufren las señales de RMN de ${}^6\text{Li}$ influenciadas por la presencia de isótopos ${}^2\text{H}$ en su proximidad.^{16b} Si tenemos, por ejemplo, una mezcla de $\text{CH}_3{}^6\text{Li}$ y $\text{CD}_3{}^6\text{Li}$ en Et_2O en relación 1:1, el ${}^6\text{Li}$ podrá tener cuatro entornos químicos distintos, ya que el MeLi en Et_2O es un tetrámero (Figura 2.7).

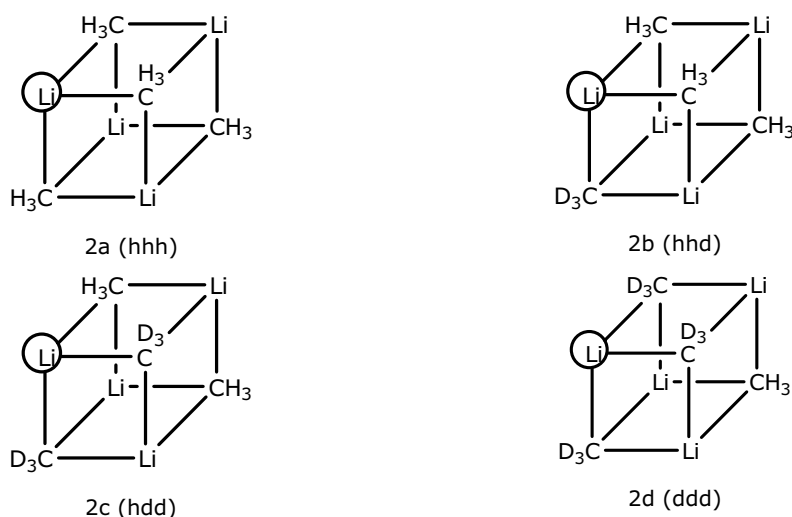


Figura 2.7. Posibles entornos del ${}^6\text{Li}$ en una mezcla 1:1 de $\text{CH}_3{}^6\text{Li}$ y $\text{CD}_3{}^6\text{Li}$ en Et_2O .

Así pues, un núcleo de ${}^6\text{Li}$ podrá tener en su entorno tres, dos, uno o ningún CH_3 , según su entorno sea hhh (2a), hhd (2b), hdd (2c) o ddd (2d). Teniendo en cuenta todo esto y según una distribución estadística, será de esperar en el espectro de RMN de ${}^6\text{Li}$ un grupo de señales que formen un cuádruplete de intensidades 1:3:3:1. Las señales estarán separadas correspondiendo la de campo más alto al Li con entorno hhh.

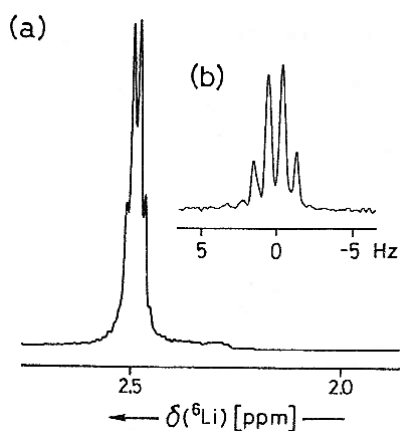


Figura 2.8. ^6Li -RMN de una mezcla equimolar de $\text{CH}_3\text{Li}/\text{CD}_3\text{Li}$ en $[\text{D}_{10}]$ dietileter a 161 K.

Por extensión de este razonamiento, se esperaría un doblete para un monómero y un triplete para un dímero.^{16b}

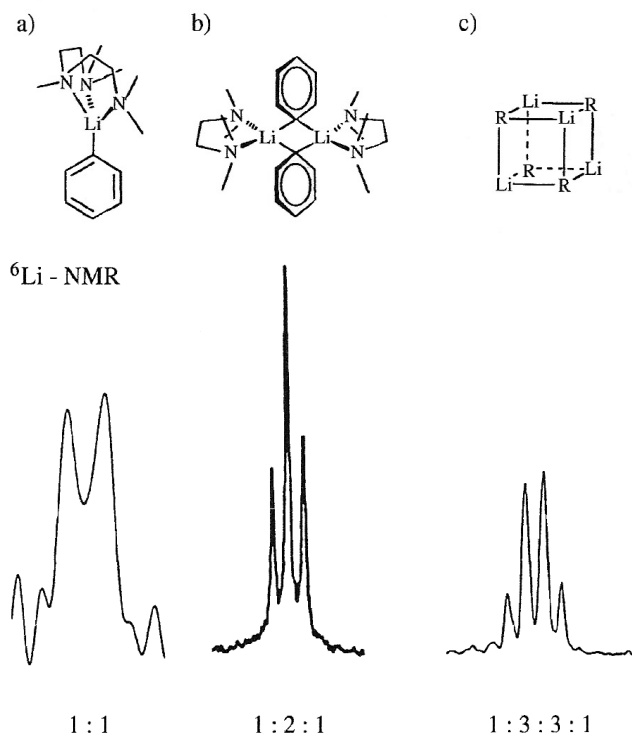


Figura 2.9. Espectros de a) monómero de fenillitio en THF/PMDTA, b) dímero de fenillitio en THF/TMEDA, c) metillitio en Et_2O .

Una ventaja que presenta este método comparado con otras técnicas de determinación de los estados de agregación, es el hecho de que emplea

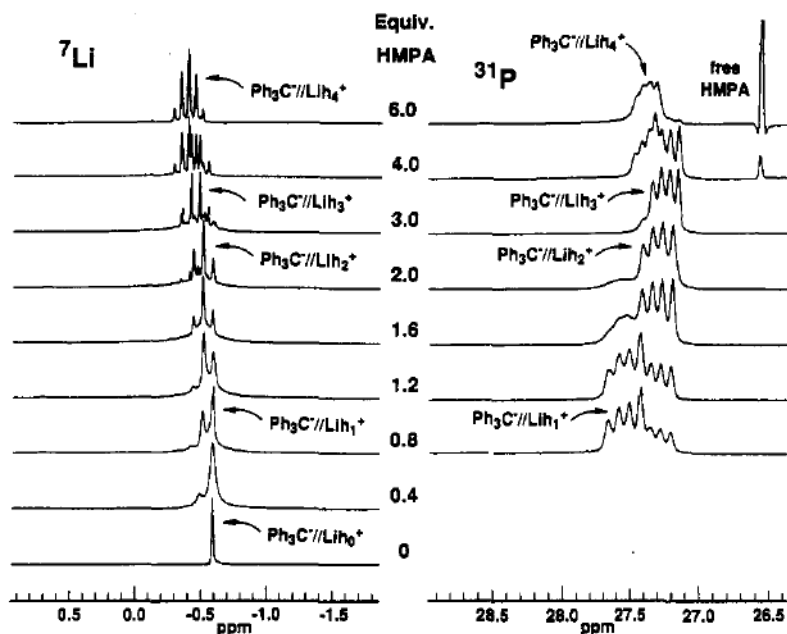
doble enriquecimiento isotópico, lo que incrementa considerablemente su sensibilidad, aunque restringe su aplicación a aquellos aniones que puedan obtenerse doblemente marcados.

-Valoración con hexametilfosforamida (HMPA).

Reich y cols.¹⁷ han desarrollado una técnica para determinar la estructura de par iónico de un gran número de compuestos organolíticos mediante valoraciones con HMPA en disolventes etéreos (éter, THF o mezclas de ambos). Esta técnica se basa en que los cationes litio coordinados por HMPA experimentan un intercambio dinámico lento en la escala de RMN que permite detectar diferentes complejos catión-HMPA $[\text{Li}(\text{HMPA})_n]^+$.

El procedimiento experimental consiste en la adición sucesiva de cantidades conocidas de HMPA a un organolítico siguiendo los cambios por RMN de ^7Li y ^{31}P a una temperatura inferior a $-110\text{ }^\circ\text{C}$, esencial para observar el acoplamiento $^2J\text{ Li-P}$. A partir de la multiplicidad, junto con la anchura de línea y el desplazamiento químico, se puede determinar la estructura del par iónico y la solvatación del litio, según el número de moléculas de HMPA que desplacen a las de disolvente en la esfera de coordinación del catión.

En la figura 2.10 se muestran los espectros de ^7Li y ^{31}P de la valoración del trifenilmetililitio con HMPA a $-129\text{ }^\circ\text{C}$. Se sabe que en THF es un SSIP y su espectro de RMN de ^7Li muestra una señal muy fina, en ausencia de HMPA, lo cual es esperado para un anión separado por el disolvente. La adición de un equivalente de HMPA produce la aparición de un doblete en el espectro de ^7Li debido al acoplamiento ^{31}P ($\text{spin}=1/2$) con el ^7Li correspondiente a una especie $\text{Li}(\text{HMPA})^+$. A medida que aumenta la cantidad de HMPA se observa la aparición de un triplete ($\text{Li}(\text{HMPA})_2^+$), un cuartete ($\text{Li}(\text{HMPA})_3^+$) y finalmente se observa un quintuplete tras la adición de 6 equivalentes, debido a la completa coordinación del Li con cuatro moléculas de HMPA. El orden creciente de los desplazamientos químicos para los distintos complejos indica que todos ellos son pares iónicos separados por el disolvente. El espectro de RMN de ^{31}P confirma que es necesario un exceso de HMPA para la conversión completa de $\text{Li}(\text{HMPA})_3^+$ en $\text{Li}(\text{HMPA})_4^+$.

Figura 2.10. Valoración de tritil-litio con HMPA a $-129\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁷

^1H , ^6Li HOESY (Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy)

Una de las técnicas de RMN más empleadas actualmente para la elucidación de estructuras de compuestos organolíticos en disolución es la que se basa en el Efecto Heteronuclear Overhauser entre ^1H y ^6Li .^{14,18} Las interacciones entre átomos que pueden detectarse por RMN se clasifican en interacciones a través de enlaces basadas en el acoplamiento escalar, e interacciones a través del espacio basadas en el acoplamiento dipolar. En el caso de muestras en disolución, el acoplamiento dipolar se manifiesta como Efecto Heteronuclear Overhauser que permite determinar la distancia a la que se encuentran los protones de la molécula con respecto al Li. Como la magnitud del NOE es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia internuclear, las intensidades de los picos en HOESY disminuyen rápidamente al aumentar la distancia Li-H. Por ello, sólo es posible detectar interacciones a distancias inferiores a 4 Å.¹⁹ Esta técnica bidimensional correlaciona, vía interacciones dipolares, átomos de ^6Li con protones vecinos de manera que si la distancia entre dos núcleos ^6Li y ^1H es menor de 400 pm, aparece un pico de cruce en el espectro. Como la intensidad de la señal

depende de la distancia entre esos núcleos (distancias cortas conducen a señales intensas) es posible obtener información de las interacciones litio-carbanión, litio-ligando y litio disolvente.

Por ejemplo, esta técnica ha sido utilizada para describir la estructura del α (feniltio)bencillitio en THF como un par iónico de contacto con el Li tetracoordinado con moléculas de THF.²⁰ La adición de TMEDA (100 mol%) provoca cambios sólo en la esfera de coordinación del litio de modo que se establece un equilibrio entre especies solvatadas con THF o, fundamentalmente, con TMEDA.

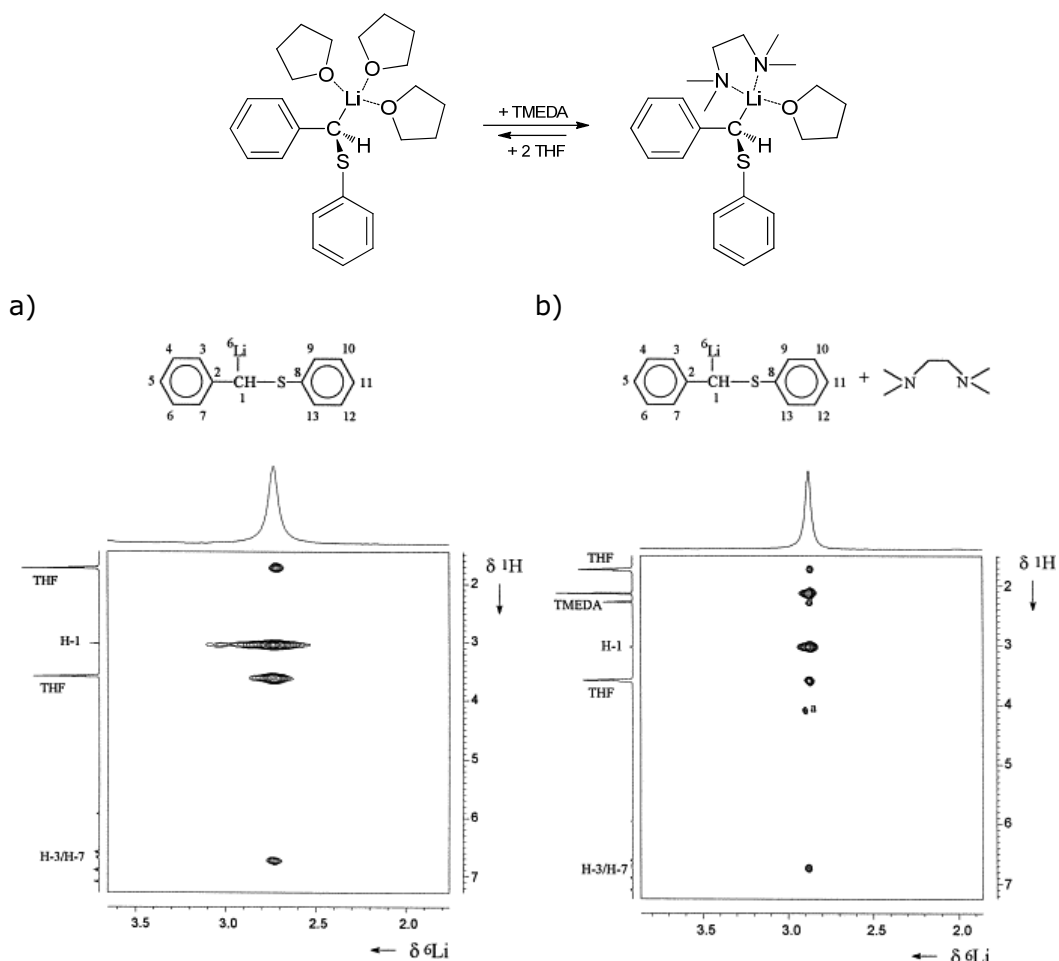


Figura 2.11. (a) Espectro de ^1H , ^6Li -HOESY del α (feniltio)bencillitio $1\text{-}^6\text{Li}$ en (a) 1:1 THF/ $[\text{D}_8]$ THF y (b) con 1 equivalente molar de TMEDA a 25 °C.

Una aplicación interesante de esta técnica ha sido presentada por Hilmersson,^{19,21} que ha estudiado con gran profundidad la estructura de los

agregados que forma el BuLi con distintas aminas quirales en diferentes disolventes.

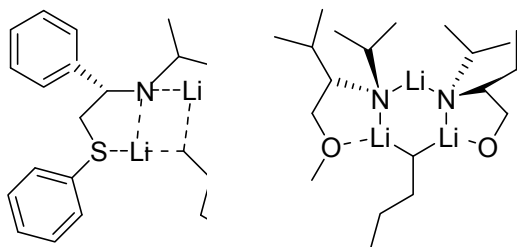


Figura 2.12. Ejemplos de agregados estudiados por Hilmersson.¹⁹

-DOSY: Diffusion Ordered NMR Spectroscopy

El DOSY es una técnica de RMN que se utiliza para separar especies de acuerdo con su coeficiente de difusión, D , que tiene unidades de m^2s^{-1} . El coeficiente de difusión depende básicamente del tamaño y la forma de la molécula, la viscosidad de la disolución y la temperatura. De forma general, el aumento del tamaño del soluto o de la viscosidad del disolvente dificulta la difusión, mientras que el aumento de la temperatura la acelera. El DOSY hace una representación en 2D, con el espectro de RMN en el eje x y el valor de la difusión en el eje y.

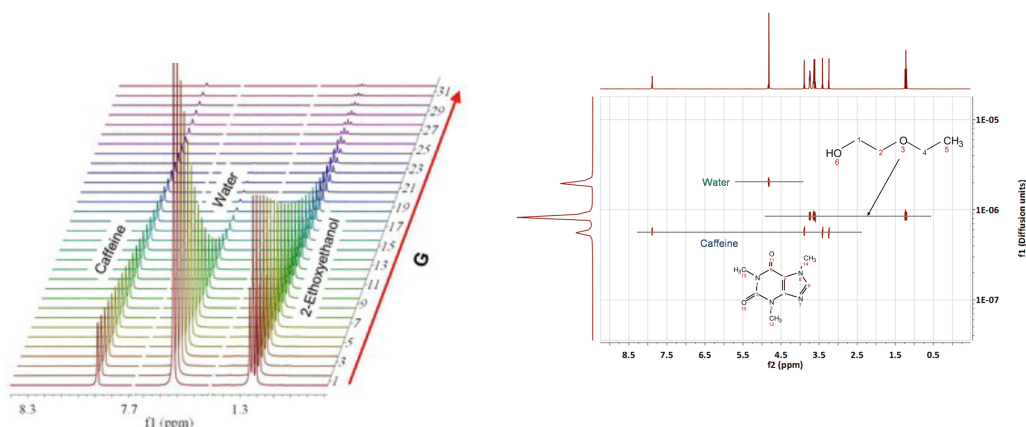


Figura 2.13. Difusión molecular en disolución y espectro DOSY.

En el experimento DOSY las señales que pertenecen a una determinada molécula pequeña salen en el eje de difusión a un mayor valor que otra que sea de mayor tamaño; es decir, las moléculas más pequeñas se difunden más rápidamente que las grandes. Además de conocer qué señales pertenecen a cada componente, se puede llegar a cuantificar (integrar) este espectro 2D para conocer la proporción de cada uno de estos componentes en la mezcla. Hay que destacar que el DOSY consigue separar señales solapadas en el espectro de protón monodimensional que corresponden a moléculas con valores de coeficientes de difusión suficientemente distintos. Esto le ha valido el sobrenombre de "cromatografía de RMN".

El valor de D se puede obtener a partir de la ecuación de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_B T}{f} = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad [2.4]$$

Siendo D el coeficiente de difusión, k_B la constante de Boltzman ($1.38066 \times 10^{-23} \text{ kgm}^2\text{K}^{-1}\text{s}^{-2}$), T la temperatura en K, η la viscosidad de la disolución en Nsm^{-2} y r el radio esférico molecular.

D puede ser utilizado para predecir la masa molecular de un compuesto, M, si se consideran moléculas aproximadamente esféricas y se asume que existe una densidad molecular uniforme.

Si tenemos dos especies moleculares a y b, se puede obtener el peso molecular de una especie desconocida a partir de los coeficientes de difusión experimentales, cuando se utiliza como referencia una molécula conocida.

$$M_a / M_b = [D_b / D_a]^3 \quad [2.5]$$

Los tiempos de relajación²² pueden emplearse como medidas complementarias a los espectros DOSY. Existen dos procesos diferentes de relajación:

- (a) la relajación en la dirección del campo magnético externo aplicado (Z), que se caracteriza por el *tiempo de relajación longitudinal* T_1 o *tiempo de relajación espín-red*,

(b) la relajación perpendicular a la dirección del campo, que se caracteriza por el *tiempo de relajación transversal* T_2 o *tiempo de relajación espín-espín*.

Al contrario de lo que ocurre en los estados electrónicos excitados la relajación de los sistemas nucleares es muy lenta. El tiempo necesario para una completa relajación nuclear puede variar desde unos cuantos segundos hasta varias horas. Como regla general se observa que las moléculas grandes relajan mucho más rápido que las pequeñas.

Los tiempos de relajación T_1 y T_2 están relacionados con la velocidad de rotación de una molécula en disolución debido al movimiento browniano, siendo τ_c el tiempo de correlación global o tiempo que tarda 1 molécula en rotar 1 radián.

$$T_1/T_2 = 1/(1 + \tau_c) \quad [2.6]$$

A su vez el tiempo de correlación está relacionado con el coeficiente de difusión translacional, (D) mediante la siguiente ecuación:

$$\tau_c = (k_B T / \pi \eta)^2 / 2D^3 \quad [2.7]$$

sustituyendo en la ecuación de Stokes-Einstein, donde $D = (k_B T) / (6\pi\eta r)$, tenemos que,

$$\tau_c = 18r^2/D \quad [2.8]$$

Por tanto, con los datos del coeficiente de difusión y el tiempo de correlación, se puede determinar el radio molecular y conocer el estado de agregación del compuesto organolítico a estudiar, por comparación con el radio obtenido por cálculos teóricos.

En el año 2000, Williard²³ empezó a utilizar el DOSY en el campo de la química de organolíticos y en los últimos años su aplicación a la determinación del estado de agregación de compuestos organolíticos ha crecido considerablemente.²⁴

2.2.2. ESTRUCTURA DEL BUTILLITIO

El BuLi es el más común de los alquililitios utilizados y tiene la habilidad para equilibrarse entre tres diferentes estructuras oligoméricas: dímero,

tetrámero y hexámero. Como cualquier organolítico, la estructura del BuLi varía en función de los cuatro parámetros anteriormente citados: disolvente, presencia de agentes complejantes, temperatura y concentración.

Veamos como afecta cada uno de estos parámetros.

a) Disolvente. Los primeros estudios basados en medidas de propiedades coligativas indicaron que el BuLi existe como hexámero en disolución de hidrocarburos no polares (hexano y benceno).²⁵ En disolventes polares, sin embargo, los resultados fueron más polémicos y controvertidos. Los primeros estudios basados también en medidas coligativas indicaban la existencia de tetrámeros para el BuLi^{10,26,27} en dietiléter y THF. Estudios cinéticos indicaban la existencia de otro agregado más reactivo que inicialmente identificaron como monómero y que era el responsable de órdenes cinéticos fraccionales.^{26,28} Pero también llegó a postularse que el BuLi era un trímero en THF en un equilibrio con el monómero como especie reactiva, y además que si el dímero era la especie reactiva, el hexámero era la otra especie presente.²⁶

Los estudios de resonancia magnética nuclear fueron determinantes para saber la estructura del BuLi en disolución. En 1983 Seebach y cols.^{15a} mediante RMN de ¹³C acoplado al ⁶Li observaron que en disolución de THF el BuLi era una mezcla dímero-tetrámero y nada indicaba la presencia de monómero.⁷

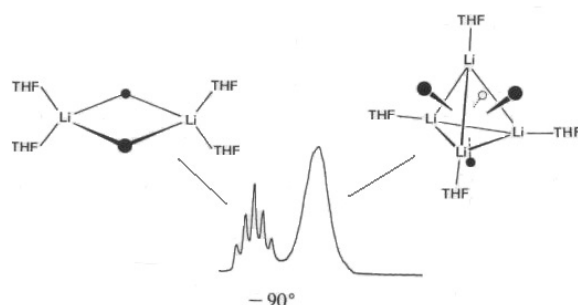


Figura 2.14. ⁶Li-RMN del BuLi en THF a -90 °C.

Los primeros estudios en los que se aplicó el DOSY²³ en la química de los organolíticos se centraron en la determinación del estado de agregación del BuLi en THF. Los resultados de análisis de los experimentos de DOSY

mostraron la presencia de dos especies a $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$ correspondientes al tetrámero y dímero. Como era esperado el tetrámero difunde más lentamente que el dímero y ambos más lentamente que el THF. Los coeficientes de difusión de ambas especies fueron similares a los calculados teóricamente a partir de la ecuación de Stokes-Einstein, utilizando los datos cristalográficos para el dímero y tetrámero de BuLi solvatados por THF:

$$D(\text{dímero})_{\text{Exp}}: 10,11 \pm 0,28 \times 10^{11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}. D(\text{dímero})_{\text{Calcd}}: 9,94 \times 10^{11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}.$$

$$D(\text{tetrámero})_{\text{Exp}}: 8,83 \pm 0,45 \times 10^{11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}. D(\text{tetrámero})_{\text{Calcd}}: 8.89 \times 10^{11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}.$$

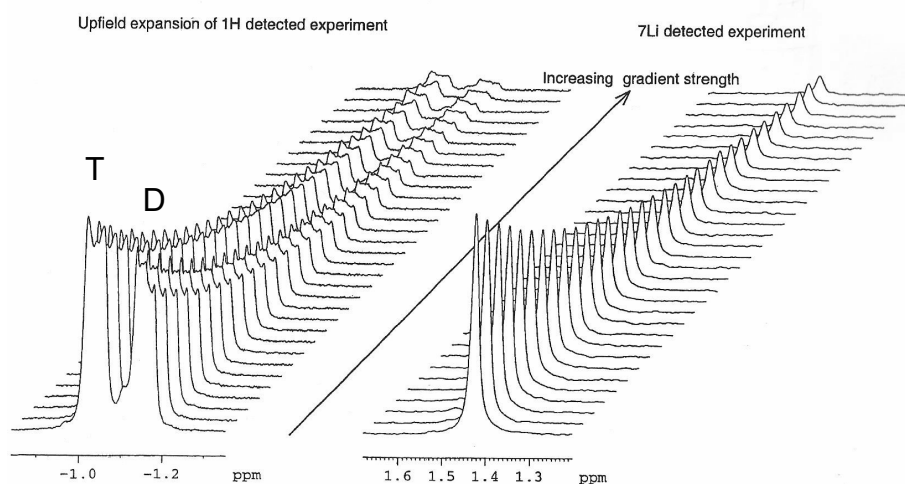


Figura 2.15. Espectro de DSTE (double stimulated echo) de BuLi en THF- d_8 a $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$. En el ^1H las señales a -1.00 y -1.12 ppm corresponden al tetrámero y dímero. En el ^7Li la señal corresponde al tetrámero. El dímero no es observado debido a que presenta un tiempo de relajación T_1 muy corto.

b) Presencia de agentes complejantes. En presencia de estos agentes el estado de agregación del BuLi disminuye. De entre todos los posibles agentes, las diaminas son los más utilizados.

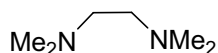
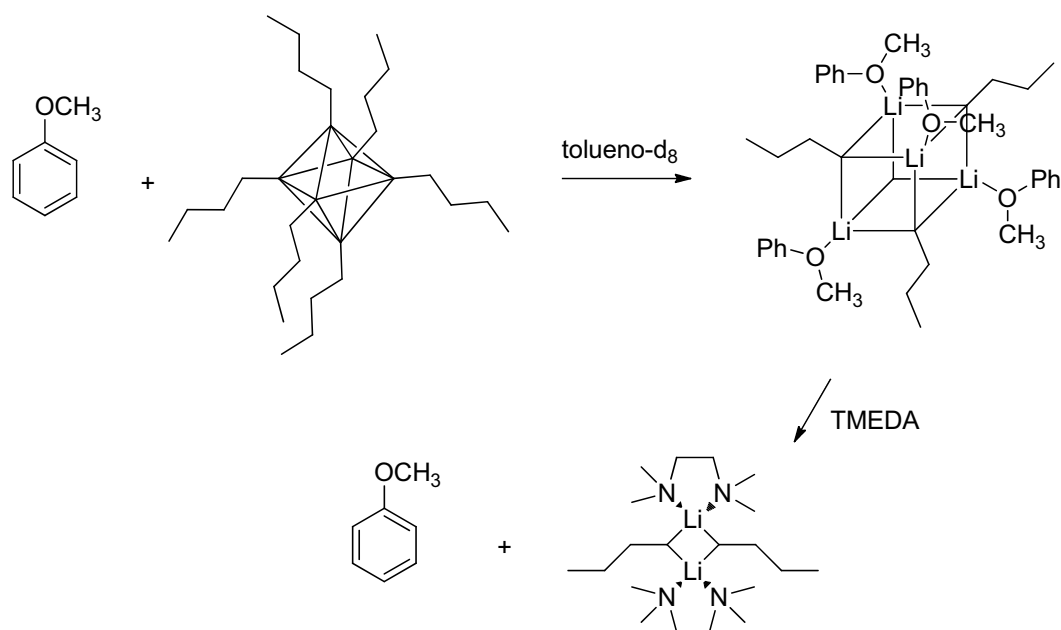


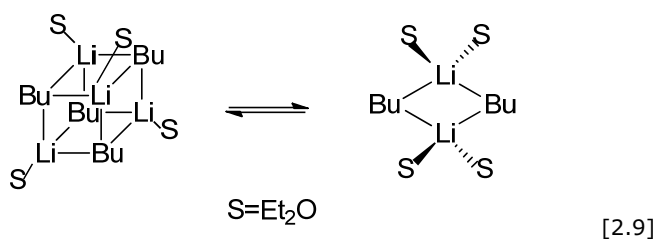
Figura 2.16. Tetrametiletilendiamina (TMEDA)

Bauer y cols.²⁹ encontraron que en tolueno- d_8 los hexámeros de BuLi en presencia de anisol pasan a ser tetrámeros y que cuando se añade TMEDA se fuerza la formación de dímeros encontrándose ahora el anisol libre (esquema 2.1).



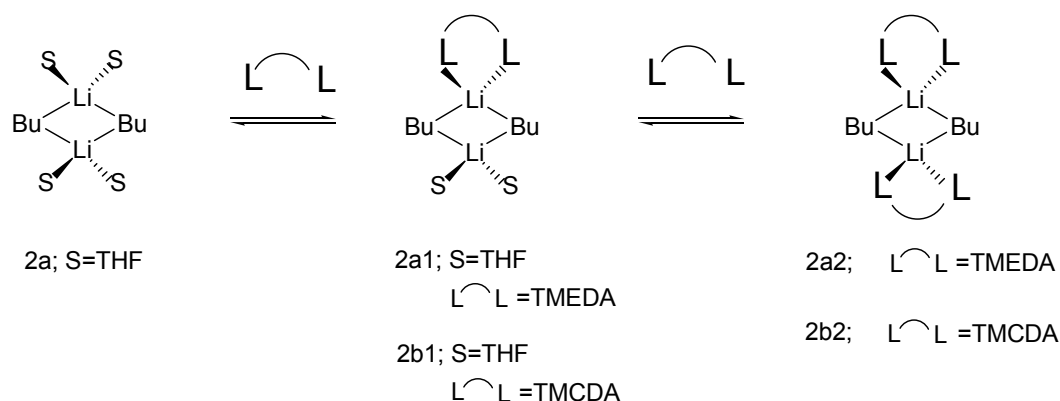
Esquema 2.1

Collum y cols.³¹ observaron que al incrementar la concentración de TMEDA en una disolución de BuLi 5M en una mezcla Et_2O /pentano el resultado es la conversión completa del tetrámero a dímero.



En THF, sin embargo, la TMEDA compite con el disolvente por la solvatación del compuesto organolítico y aún a altas concentraciones no se observa la completa conversión de todo el BuLi tetrámero a dímero. Recientes investigaciones de la estructura del BuLi en TMEDA/THF indican la presencia de tres dímeros que dependen de la concentración de TMEDA presente.³¹ El primero de ellos existe a concentraciones muy bajas de TMEDA donde sólo hay presencia de dímero homosolvatado BuLi-THF. A concentraciones mayores de agente complejante, disminuye la presencia del primer dímero a favor de otro heterosolvatado o mixto formado por BuLi-THF-TMEDA. Cuando

hay exceso de TMEDA se forma de nuevo un dímero homosolvatado, esta vez de BuLi-TMEDA. Sin embargo, debido a la rapidez con la que se alcanza el equilibrio, los experimentos de RMN de ^6Li no permiten distinguir entre estas tres estructuras.



Esquema 2.2. Equilibrio de dímeros de BuLi.

Otra diamina muy utilizada, con mayor capacidad de coordinación, es la *N,N,N',N'*-tetrametilciclohexanodiamina (TMEDA). Al hacer el estudio de la influencia de esta amina sobre una disolución de BuLi en THF, estos investigadores encontraron que a temperaturas inferiores a $-115\text{ }^{\circ}\text{C}$ el equilibrio entre los dímeros se hace más lento confirmando la existencia de las tres especies diméricas, siendo discreta la presencia del dímero heterosolvatado.

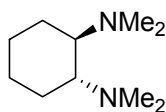


Figura 2.17. Tetrametilciclohexanodiamina (TMEDA)

En presencia del mismo agente complejante pero cambiando el disolvente por una mezcla THF/pentano, con una ligera reducción en la capacidad de coordinación, de nuevo se observan las tres especies, pero ahora la primera sólo existe a concentraciones muy bajas de TMEDA, siendo mayoritaria ($>97\%$) la especie homosolvatada por el agente complejante en un extenso rango de concentraciones.

c) Efecto de la temperatura. La temperatura afecta directamente al equilibrio entre los agregados y por tanto a la constante de equilibrio.^{15,32} A bajas temperaturas las especies presentes son las menos agregadas mientras que las temperaturas altas favorecen la formación de estructuras más agregadas.

McGarrity y cols.³³ estudiaron como afecta la temperatura a la concentración de las especies (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Variación de la concentración de agregados de BuLi en THF con la temperatura.³³

T/K	[BuLi]/mM	[T]/mM	[D]/mM
219	36.7	19.1	15.0
212	36.7	18.8	15.7
205	36.7	18.6	15.9
199	36.7	17.9	16.4
195	36.7	17.5	16.9
190	36.7	16.3	17.9
183	36.7	15.8	18.7
178	36.7	15.0	19.4

A temperaturas elevadas el equilibrio de conversión tetrámero-dímero es tan rápido que las técnicas actuales de espectroscopia RMN no permiten distinguir las señales para los distintos agregados a una temperatura por encima de los $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuanto más baja es la temperatura mejor resolución de las señales.

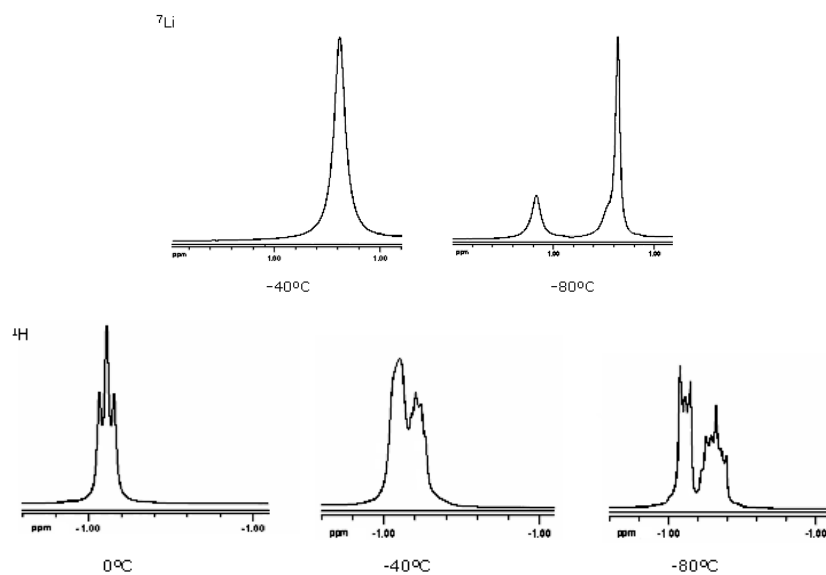


Figura 2.18. (a) Espectros de ^6Li -RMN de Bu^6Li 1M en THF a -40 y -80°C . (b) Espectros de ^1H -RMN de Bu^6Li 3.4×10^{-2} M en THF-d_8 a 0 , -40 y -80°C .

d) Efectos de la concentración. Al igual que la temperatura, la concentración afecta a la constante de equilibrio a favor de la especie más agregada y por tanto, tiene efecto sobre la reactividad, disminuyéndola. (Figura 2.19)

Tabla 2.2. Variación de la concentración de agregados con la concentración total de BuLi en THF.³³

T/K	[BuLi]/mM	[T]/mM	[D]/mM
188	13	2	6
188	23	6	13
188	34	13	16
188	54	25	24
188	73	39	29
188	140	95	39

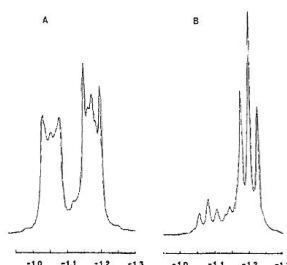
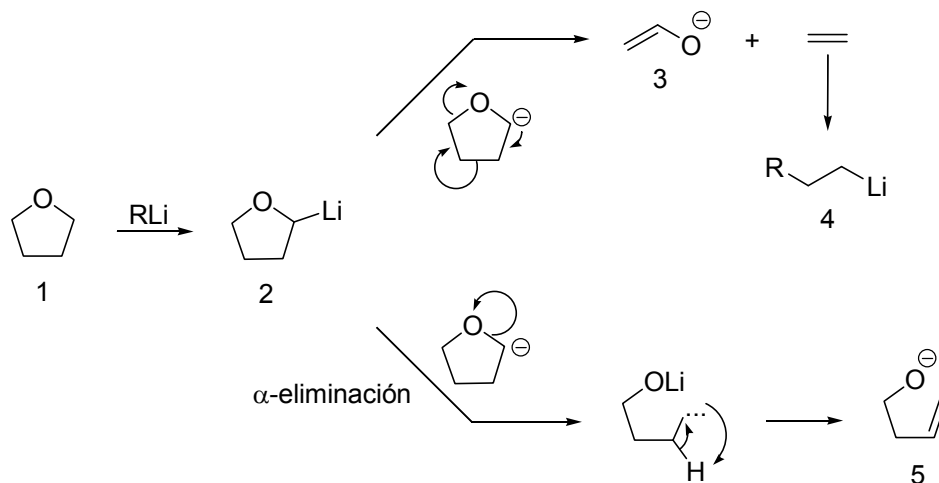


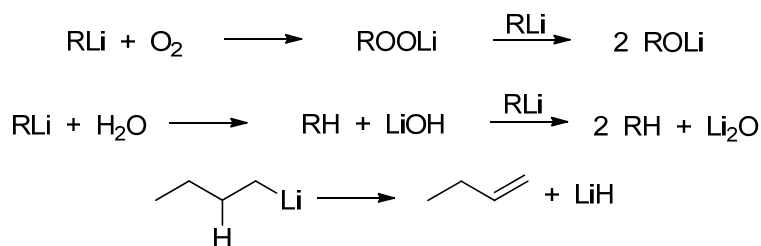
Figura 2.19. Espectro de ^1H -RMN de Bu^6Li en THF para las concentraciones de (a) 2.0×10^{-2} M y (b) 5.7×10^{-3} M a -85°C .

2.3. REACTIVIDAD DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

Son escasos los datos cinéticos y de mecanismos publicados acerca de los compuestos organolíticos. La falta de datos cinéticos en disolventes polares como el THF es consecuencia de la alta reactividad que presentan estas especies en estos disolventes y en las condiciones habituales de trabajo. Los espectrofotómetros convencionales no permiten en muchos casos el seguimiento de estas reacciones porque hay que trabajar a temperaturas muy bajas para evitar la reacción entre el organolítico y el disolvente (esquema 2.3),³⁴ así como una ausencia total de aire y de agua para evitar reacciones de formación de butano e hidróxido de litio, (esquema 2.4).³⁵ Nosotros hemos ideado un sistema que permite el seguimiento cinético mediante espectroscopia UV-VIS del que hablaremos en la siguiente sección.



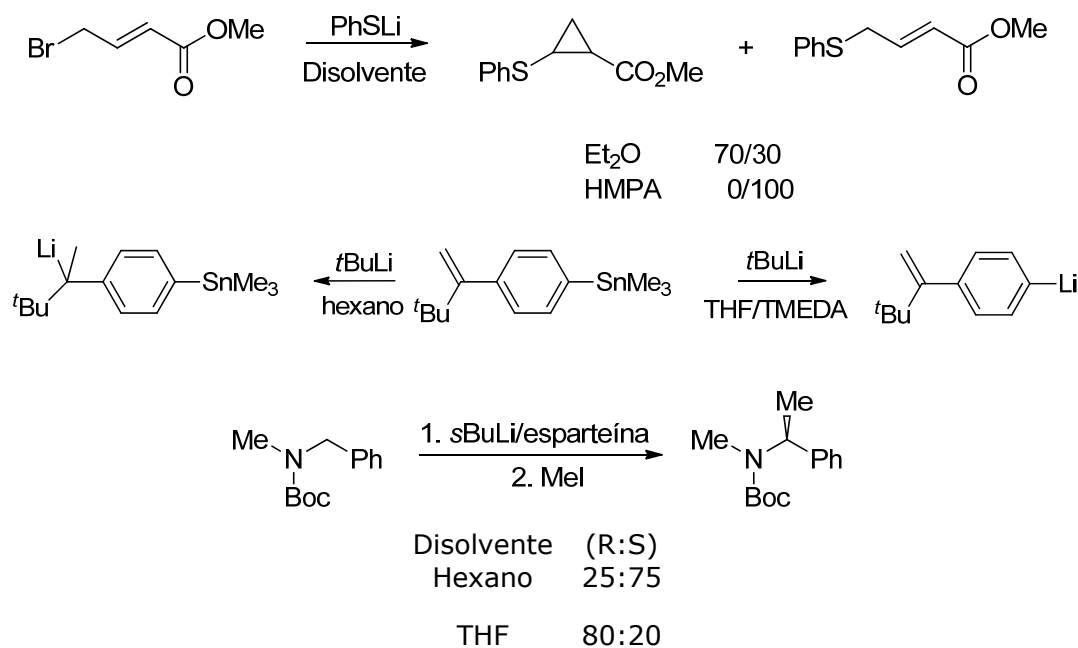
Esquema 2.3. Posibles reacciones de descomposición del THF con organolitios.³⁴



Esquema 2.4³⁵

La reactividad de los reactivos organolíticos muestra a menudo una gran dependencia del disolvente utilizado y de la presencia de codisolventes. El esquema 2.5 muestra algunos ejemplos donde el disolvente utilizado o la presencia de un agente complejante provoca cambios en la regio o en la estereoquímica de la reacción.³⁶⁻³⁸

Segunda parte



Esquema 2.5

La diferencia de reactividad observada en las reacciones en las que los compuestos organolíticos están presentes como agentes reactivos no son solamente consecuencia de la estabilidad del carbanión generado, de la estructura, agregados presentes en disolución y la concentración del organolítico empleado, si no que están también controlados por otros factores como veremos en el apartado de resultados y discusión.

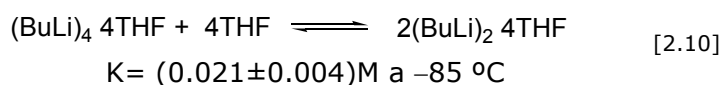
En la década de los setenta, Waack y cols.³⁹ estudiaron la desprotonación del trifenilmetano en THF con seis organolíticos diferentes y encontraron que la reactividad relativa dependía de la estructura del organolítico y de su concentración. Así, cuando la concentración de organolítico era 0.01M y la temperatura de 22 °C, la velocidad de reacción variaba según el orden bencillitio > butillitio > alillitio > vinillitio > fenillitio > metillitio. Sin embargo cuando la concentración era 10 veces mayor, 0.10M a la misma temperatura, la secuencia de reactividad cambiaba a: bencillitio > alillitio > butillitio > fenillitio > vinillitio > metillitio. (Tabla 2.3.)

Tabla 2.3. Dependencia de la velocidad de reacción con el organolítico.

RLi	[RLi]=0.01M hr⁻¹	[RLi]=0.10M hr⁻¹
Metillitio	1.0	1.0
Fenillitio	2.8	6.3
Vinillitio	4.3	4.2
Alillitio	14	90
Butillitio	20	23
Bencillitio	150	450

A través de medidas coligativas establecieron que la diferencia de reactividad entre el vinillitio y el alillitio era debido a que, en estas concentraciones, el vinillitio se encuentra como un agregado tetrámero mientras que el alillitio como monómero.

En la década de los 80, estudios de espectroscopia de RMN de ¹³C y ⁷Li revelaron detalles acerca de la agregación y el intercambio entre los agregados. McGarrity y Ogle⁴⁰ establecieron que el equilibrio entre las dos especies del BuLi presentes en disolución de THF ocurre rápidamente a 0 °C pero es relativamente lenta a -80 °C y que las señales para ambas especies son distinguibles a temperaturas superiores a -60 °C con una constante de intercambio de $K=(0.021\pm0.004)M$ a -85 °C y una constante de velocidad de intercambio de $k=(0.25\pm0.05)s^{-1}$, estableciendo el equilibrio según la ecuación:



Para conocer qué especie era la más reactiva inyectaron ciclopentadieno a una disolución conteniendo la misma proporción de dímero que de tetrámero en THF. Bajo estas condiciones el sustrato era metilado en 1 s y la intensidad del pico de dímero disminuía más rápidamente que la del tetrámero. Repitiendo el mismo experimento con benzaldehído sucede lo mismo pero en 1×10^{-3} s. El descenso de la intensidad de la señal del dímero indica que reacciona más rápidamente que el tetrámero.

Recientemente Reich y cols.⁴¹ también han demostrado que el dímero es la especie reactiva. Para el acetileno de la figura 2.20, el dímero reacciona

300 millones de veces más rápido que el tetrámero, lo cual sería concordante con un carbono estabilizado por dos átomos de litio en el dímero mientras que en el tetrámero estaría estabilizado por tres átomos de litio.

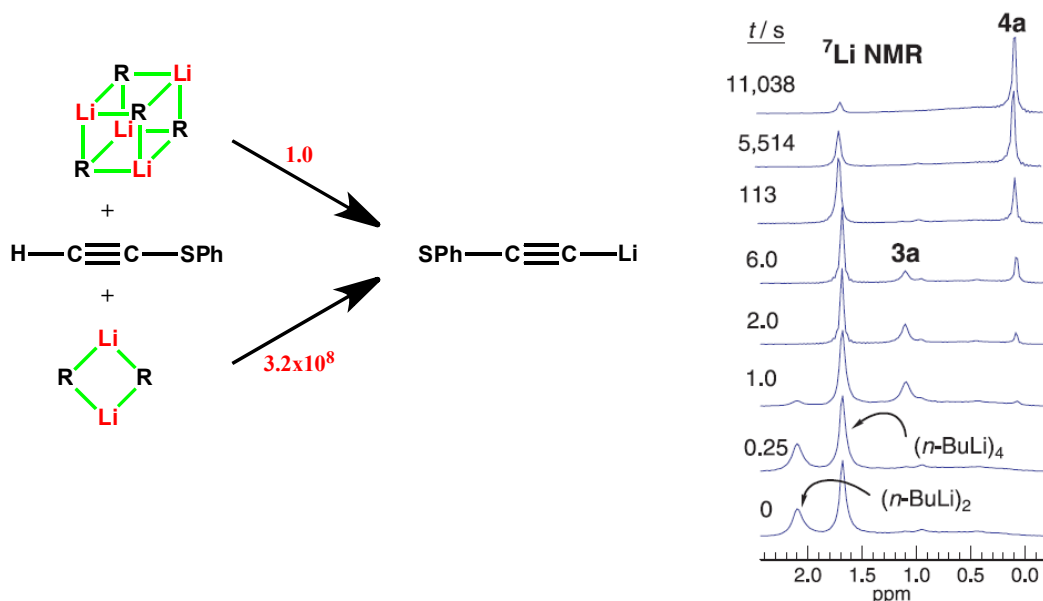


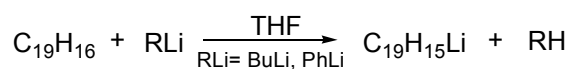
Figura 2.20. Espectro de RINMR de ^7Li correspondiente a la desprotonación del (trimetilsilil)acetileno por BuLi en una mezcla 1:3 THF/ Me_2O a -129°C .

En el espectro de RMN se observa como el pico del dímero desaparece en un segundo para dar lugar a un pico 3a identificado como un dímero con una esfera de coordinación mixta que evoluciona a un pico 4a que es el producto de la reacción. Además estos investigadores señalan que el tetrámero no reacciona con el acetileno, sino que primero tiene que convertirse en dímero ya que la desaparición es independiente de la concentración de sustrato.

En presencia de agentes complejantes, como se indicó anteriormente, se forman agregados inferiores que hacen aumentar la reactividad. En el caso particular del BuLi, el equilibrio se desplaza hacia la formación del dímero o dímeros, como ya se mencionó anteriormente.

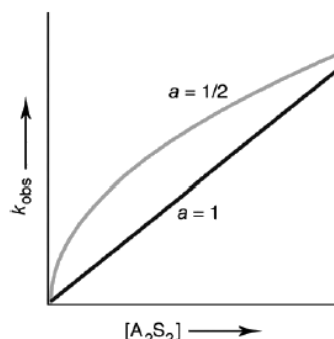
Consecuencia de la existencia de las distintas especies agregadas es que se hayan encontrado órdenes parciales de reacción que varían desde ~ 0.25 a 1. Por ejemplo, Holm⁴² encontró que la reacción entre el etiléter y el

BuLi presentaba un orden de reacción de 0.30 respecto al BuLi cuando la concentración de esta especie varía desde 0.0001 a 2M y Waack³⁹ que a -40 °C el orden de reacción era 0.25 para el BuLi, mientras que era 0.64 para el PhLi ambos en THF (esquema 2.6).



Esquema 2.6

Collum y cols.⁶³ han encontrado, recientemente, en estudios realizados con LDA, que un orden de reacción fraccional de 0.5 implica la existencia de la especie monómero en disolución y que cuando el orden de reacción es 1.0, el mecanismo de reacción es diferente apareciendo en disolución un agregado dímero.



Gráfica 2.1. Representación de k_{obs} frente a la concentración de LDA $[A_2S_2]$ mostrando los ordenes de reacción en LDA.

2.4. DESPROTONACIÓN

Los reactivos organolíticos son buenos nucleófilos pero también son bases fuertes, por lo que una de las aplicaciones más importantes de los reactivos más comunes y disponibles comercialmente (BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi, MeLi o PhLi) es participar en reacciones de desprotonación. En este caso, la

reacción de desprotonación (metalación) es el intercambio de hidrógeno por litio que viene representada por la siguiente ecuación:



Los compuestos organolíticos pueden desprotonar casi todos los compuestos orgánicos excepto los alcanos. La única condición es que el H que se va a intercambiar por el litio sea más ácido que el alcano que se genera en la reacción. En teoría, la desprotonación sucede si hay una diferencia de pKa de 2 o 3 unidades (>98%).⁴³

El éxito de la reacción depende de la estabilidad del carbanión generado. Por eso, este método es útil para la síntesis de compuestos organolíticos donde el átomo de hidrógeno esté unido a un átomo de carbono con hibridación sp. Cuando el átomo de hidrógeno está unido a un átomo de carbono con hibridación sp² o sp³, la desprotonación ocurre a una velocidad razonable si existe algún grupo o funcionalidad adyacente capaz de estabilizar la carga negativa que se genera sobre el carbono.

En compuestos donde hay hidrógenos bencílicos o arílicos, la desprotonación puede ocurrir tanto en el carbono con hibridación sp² como en los sp³. La regioquímica de la desprotonación depende de la base utilizada y del disolvente, aunque en algunos casos también hay que considerar factores estéricos.

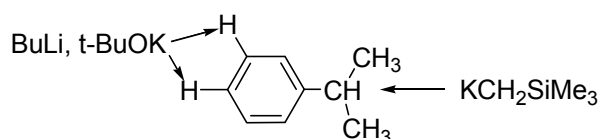
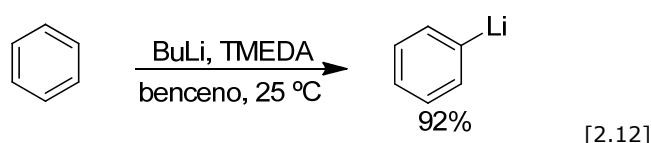


Figura 2.21

El benceno es muy lentamente desprotonado por el BuLi, pero si se añade un agente coomplejante o polar que rompa los agregados el proceso de litiación es razonablemente rápido.⁴⁴

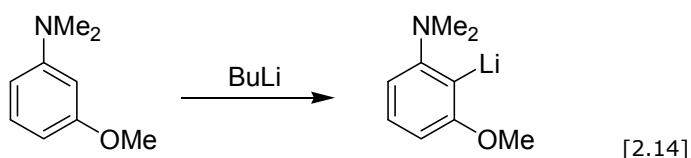
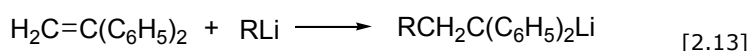


El tolueno no es atacado por el BuLi en disolventes apolares, pero la presencia de TMEDA a temperatura ambiente, provoca la desprotonación en el grupo metilo. Sin embargo, a temperaturas bajas la desprotonación se produce en el anillo.

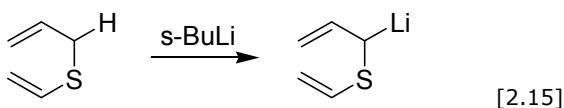
Cuando un heteroátomo, tal como el N, O, S o un halógeno está presente en una molécula aromática o en un doble enlace, la litiación es generalmente bastante selectiva ya que el litio se enlaza al carbono sp^2 más cercano al heteroátomo, que actúa acidificando los hidrógenos inductivamente. En el caso de anillos aromáticos el ataque se produce generalmente en la posición orto, llamándose ortolitiación.⁴⁵

La desprotonación directa de alquenos es difícil por la tendencia de los alquenos a experimentar preferiblemente reacciones de carbolitiación.

Dos ejemplos son:



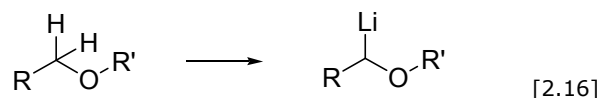
La desprotonación de RH alifáticos es más exitosa cuando los carbaniones están estabilizados por resonancia (alil, bencil, propalgil, etc).



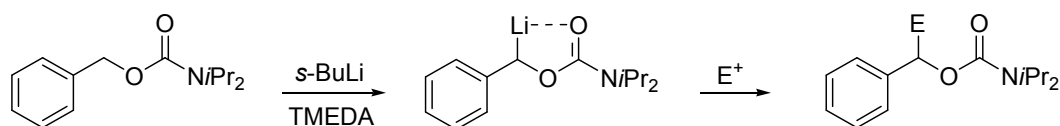
2.4.1. Desprotonación α al oxígeno.

De manera general, se podría decir que la desprotonación α al oxígeno es desfavorable. Esto es debido a que la interacción antienlazante entre pares no enlazantes del oxígeno y el enlace C-Li supera el efecto acidificante

inductivo del átomo de oxígeno. Esta repulsión disminuye si los pares solitarios se deslocalizan en un carbonilo y, por ello, la desprotonación más estudiada α a un oxígeno es en carbamatos impedidos estéricamente.

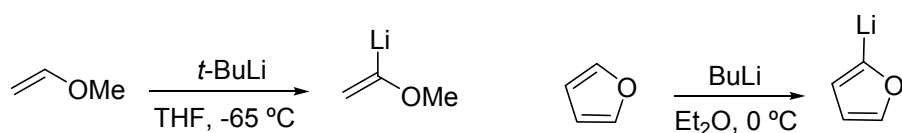


Los carbamatos *O*-bencílicos se desprotonan fácilmente y pueden ser atrapados con diferentes electrófilos.



Esquema 2.7^{48a}

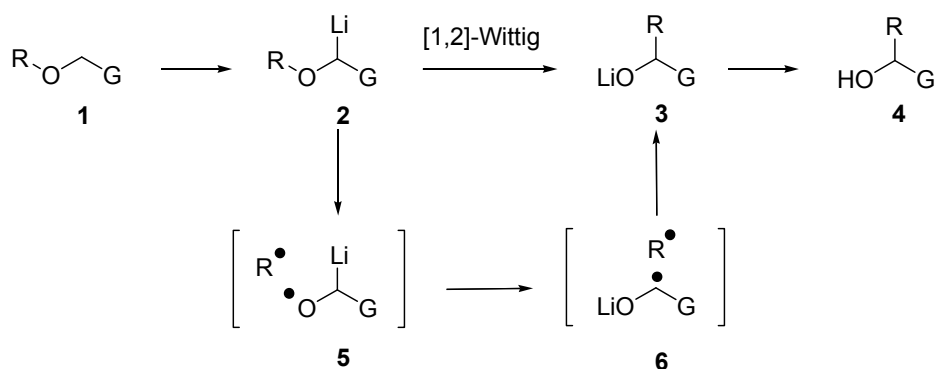
La formación de organolíticos vinílicos, alílicos o bencílicos α a un oxígeno es más favorable. Así por ejemplo el metil vinil éter se desprotona con *t*-BuLi a -65°C y el furano con BuLi en Et_2O a 0°C .^{48a}



Esquema 2.8

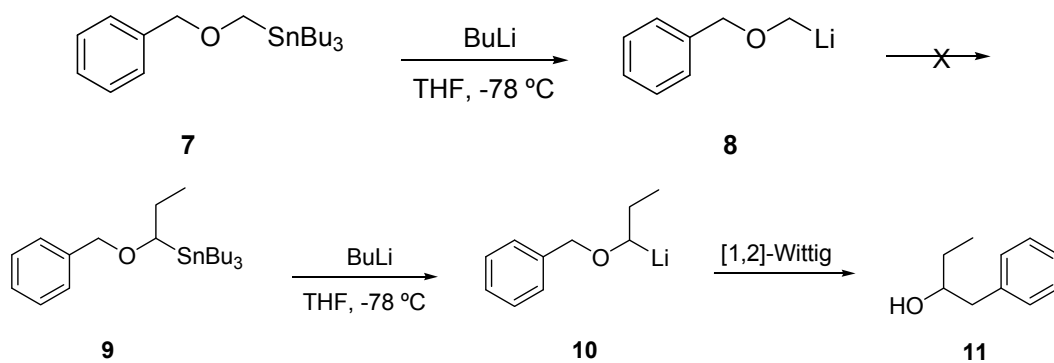
La desprotonación de un éter puede, sin embargo, ir acompañada de una reacción no deseada: el reagrupamiento de Wittig [1,2]. El reagrupamiento de α -alcoxiorganolíticos a alcóxidos por desprotonación de un éter y migración 1,2 de un grupo alquilo desde el oxígeno al carbono fue observada por Wittig ya en 1492 y ahora lleva su nombre.

Estudios mecanísticos de esta reacción son consistentes con la formación de un par radical **5** que experimenta una migración del Li al O para formar el par radical **6** que recombina para dar **3**.^{48b}



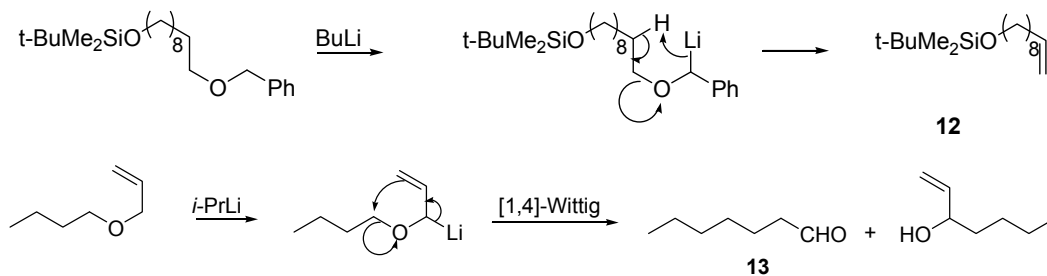
Esquema 2.9

Los mejores resultados para un reagrupamiento de Wittig se obtienen cuando el grupo R que migra y el sustituyente G son grupos estabilizadores de radicales. Si G es vinilo o fenilo, el grupo que migra puede ser bencílico, secundario o primario (pero no metilo). Por ejemplo, el benciloximetil litio **8** (G=H) no experimenta reagrupamiento de Wittig, aunque su homólogo **10** sí (esquema 2.10)^{48b}



Esquema 2.10

El reagrupamiento de Wittig [1,2] suele ir acompañado de reacciones laterales, las más comunes son β -eliminación (formación de **12**), y reagrupamientos competitivos [1,4] para dar compuestos como el **13**.^{48b}



Esquema 2.11

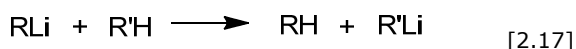
En cualquier caso, la temperatura es un factor determinante en este tipo de reacciones.

Azzena y cols.⁴⁷ estudiaron la metalación de alquilarilmetil éteres con BuLi y encontraron que la temperatura era un factor importante en la estabilidad de los productos litiados. El producto principal de la metalación del bencilmetil éter con BuLi a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una hora era α -metoxi- α -bencillitio ($> 95\%$), sin embargo a temperatura ambiente sólo se aisló 1-feniletanol (72%, producto de reagrupamiento de Wittig), y a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtuvo una mezcla de ambos (76:24).

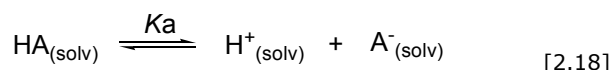
En el caso del bencilisopropil éter fue necesario bajar la temperatura hasta $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el producto metalado sin que se observe reagrupamiento. Sin embargo la metalación del benciletil éter condujo a mezclas de composición variable dependiendo de la temperatura de reacción (producto de metalación, producto de reagrupamiento de Wittig y producto de β -eliminación).

2.5. DETERMINACIÓN DE LA ACIDEZ TERMODINÁMICA DE COMPUESTOS HIDROCARBONADOS

Para predecir si la reacción de desprotonación tendrá lugar es importante conocer la estabilidad del carbanión que se va a generar. Un modo habitual de relacionar la estabilidad entre aniones es comparar el pK_a de sus ácidos conjugados. En principio, cuanto más estable sea un anión, tanto menor será el pK_a de su ácido conjugado.



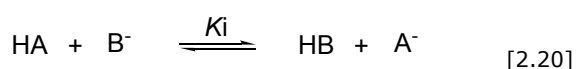
La acidez de un compuesto, HA, es expresada generalmente de la siguiente ecuación:



donde el valor de K_a para sistemas diluidos es expresado como,

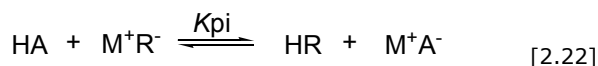
$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad [2.19]$$

Si enfrentásemos HA, con una base de pK_a conocido (B^-), podríamos determinar su acidez iónica:



$$pK_{a\text{HA}} = pK_{a\text{HB}} - \log K_i \quad [2.21]$$

Sin embargo, cuando hablamos de carbaniones, la determinación del pK_a es un problema porque estos compuestos no se comportan como sales iónicas, en las que el catión y el anión están separados, si no como pares iónicos. De este modo, la reacción se expresaría como,



$$pK_{a\text{HA}} = pK_{a\text{HR}} - \log K_{pi} \quad [2.23]$$

La acidez de pares iónicos solo será igual a la acidez real, si las constantes de disociación de los pares iónicos de los dos carbaniones son similares, lo que requiere que sus estructuras también lo sean.

Cuando hablamos de compuestos organolíticos, hay que tener en cuenta, además, el estado de agregación de las especies presentes en disolución que varían dependiendo del disolvente utilizado. En este caso, es importante utilizar disolventes apróticos, en los cuales la concentración del anión sea apreciable. Además, la medida en el equilibrio de la acidez en estos sistemas es difícil porque el equilibrio de transferencia para conocer el pK_a

tiene lugar lentamente permitiendo que sean competitivas reacciones de descomposición.

El disolvente aprótico más utilizado para la determinación de escalas de acidez de pares iónicos ha sido el dimetilsulfóxido (DMSO).^{49,50,51} En este disolvente, los carbaniones se comportan como iones libre en condiciones muy diluidas,⁵² lo que permite obtener valores de pK_a absolutos. Otra ventaja de este disolvente es que tiene una constante dieléctrica relativamente alta, lo que posibilita medidas por métodos potenciométricos y conductimétricos además de espectrofotométricos. Sin embargo, solo se puede determinar la acidez de compuestos cuyo pK_a sea inferior a 35 ya que el DMSO tiene un pK_a de 35.1 y de otro modo, estaríamos estableciendo un equilibrio de desprotonación con el disolvente. Muchos grupos han utilizado este disolvente para hacer medidas de acidez, pero la mayor contribución ha sido la producida por el grupo de Bordwell, quien a través de medidas espectrofotométricas para obtener la concentración en equilibrio de las correspondientes especies, ha llegado a establecer el pK_a de más de 1200 compuestos.⁵¹

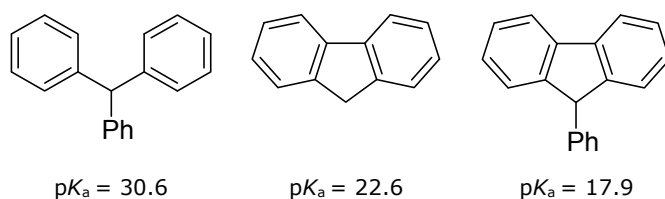


Figura 2.22. Valores de pK_a en DMSO determinados por Bordwell.

Otro disolvente que ha permitido obtener una escala de pK_a es la ciclohexilamina (CHA).⁴⁹ En este disolvente se puede determinar el pK_a de carbaniones hasta un valor límite de 39, sin que la CHA intervenga en el equilibrio. El grupo de Streitwieser⁴⁹ ha desarrollado una amplia escala de acidez de pares iónicos, tanto de litio como de cesio en ciclohexilamina, cuyo estado de referencia estándar es el agua, pues se basa en el valor de $pK_a=18.49$ para 9-fenilfluoreno determinado en sulfonato acuoso. Las reacciones se llevan a cabo a concentraciones muy bajas, de aproximadamente $10^{-4}M$, lo que implica que los efectos de agregación no son muy importantes. La concentración de los carbaniones se mide por

espectroscopia UV-VIS y se ha determinado que en las condiciones utilizadas se cumple la ley de Beer.

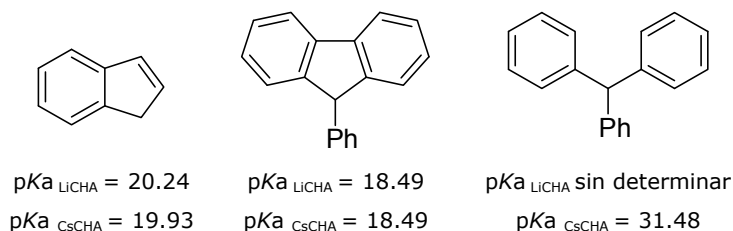


Figura 2.23. Valores de acidez obtenidos en ciclohexilamina por Streitwieser.

El concepto de acidez no tiene un sentido absoluto en disoluciones etéreas, ya que en este caso el disolvente no es una fuente de protones, si no que tiene significado en el sentido de equilibrio de transferencia de protones o equilibrio de transmetalación. Por este motivo, para establecer una escala de pK_a en un disolvente de este tipo es necesario tomar como referencia el valor de pK_a de un compuesto conocido en otro disolvente. Aún así estos datos son de especial importancia porque es el tipo de disolvente más utilizado en síntesis orgánica.

El grupo de Streitwieser ha desarrollado también una escala de acidez de pares iónicos en THF, tanto con sales de litio⁵³ como de cesio.⁵⁴ El estado de referencia para ambas es el pK_a del fluoreno en DMSO, cuyo valor es de 22.9. Los experimentos se llevan a cabo a concentraciones muy bajas, de 10^{-3} - 10^{-4} M para evitar efectos de agregación.

Para la escala de compuestos organolíticos, el equilibrio de transferencia del protón es muy lento y por eso sólo se han podido hacer medidas hasta un valor de $pK_a=25$; para valores mayores la reacción se hace demasiado lenta.

El principal problema que presentan los compuestos organolíticos, como ya se ha dicho anteriormente, es que pueden existir como mezclas de CIP y SSIP. Streitwieser y cols. eligieron compuestos altamente deslocalizados de forma que todos fuesen SSIP. Para asegurarse de que estaban en lo cierto, lo comprobaron analizando el espectro de UV-VIS de sus aniones, así como haciendo pruebas a distintas diluciones para ver que el resultado no variaba con la concentración. Se sabe que la longitud de onda a la que absorbe un CIP es menor que la de un SSIP y que, además, depende del catión: será menor

para un compuesto con contraión litio que para uno con cesio. Entonces, el orden que seguirían sería el siguiente: $\lambda_{\text{Li-CIP}} < \lambda_{\text{Cs-CIP}} < \lambda_{\text{Li-SSIP}}$. De esta forma, conociendo la longitud de onda a la que absorbe el compuesto a estudiar y el correspondiente derivado de cesio, puede saberse si se trata de un par iónico separado por el disolvente, de un par iónico de contacto o de una mezcla de ambos.

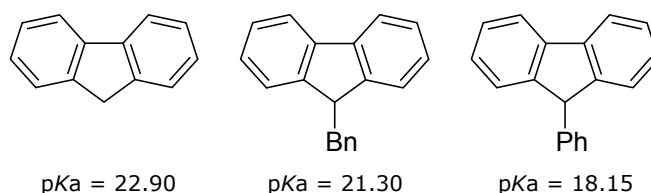
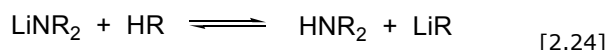


Figura 2.24. Valores de acidez obtenidos con Cs-CHA en THF.

Fraser y cols. también han desarrollado una escala de acidez en THF.⁵⁵ Estos investigadores estudiaron un número de compuestos bencílicos, aromáticos y heteroaromáticos por abstracción de sus hidrógenos más ácidos con amiduros de Li de pKa conocidos (entre 25.8 y 39.5) a bajas temperaturas. El equilibrio que tiene lugar es el siguiente:



La técnica utilizada para conocer la concentración de las especies en el equilibrio es RMN de ^{13}C . Se debe utilizar un programa de pulsos adecuado para evitar efectos debidos a los diferentes tiempos de relajación y, además, hay que corregir las diferencias de NOE mediante un factor empírico. Por otra parte, y para confirmar que los datos obtenidos por integración de las señales de ^{13}C son correctos, se paran las reacciones con MeOD y se analizan por espectrometría de masas los compuestos obtenidos, asegurándose de que el porcentaje de deuteración coincide con el valor determinado mediante RMN. Además, se han realizado experimentos variando la concentración y la temperatura, factores que influyen en el estado de agregación, sin encontrar cambio en las constantes de equilibrio obtenidas.

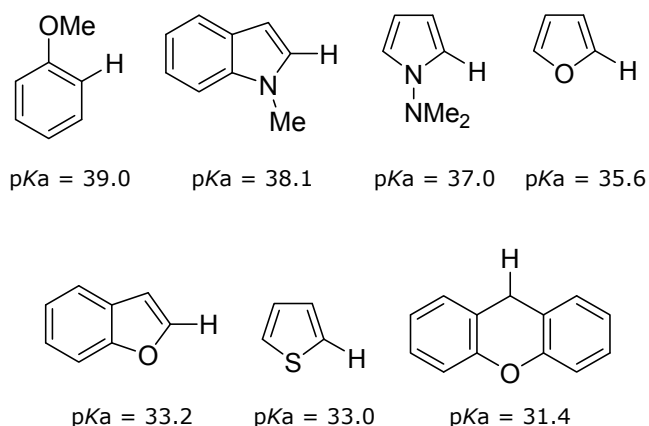
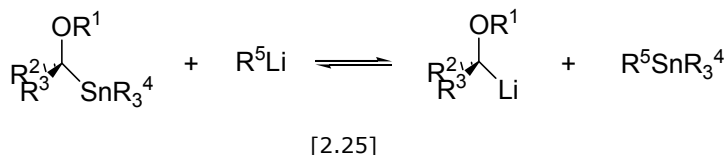


Figura 2.25. Valores de acidez obtenidos por Fraser en THF.

McGarvey y Macdonal han empleado la reacción de intercambio Sn-Li para establecer un orden de estabilidades relativas de α -alcoxicarbaniones en THF.⁵⁶ Los organolíticos reaccionan rápidamente y de forma reversible con los estannanos, intercambiando el grupo alquilo del organolítico por uno de los del estannano. La reacción transcurre bajo control termodinámico y genera el organolítico más estable.



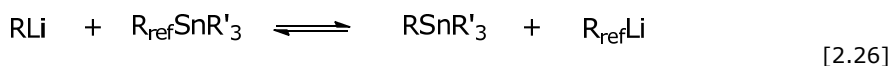
Estos investigadores determinaron las concentraciones en el equilibrio mediante RMN de ^1H a baja temperatura. En todos los casos estudiados, el equilibrio está desplazado hacia uno de los dos lados de la ecuación de forma que la relación es $>95:5$, por lo que concluyeron que debe haber al menos una diferencia de 2 Kcal/mol entre los dos organolíticos presentes en el equilibrio y, aproximadamente 1.5 unidades de separación entre sus pK_a . De este modo, establecieron el siguiente orden de estabilidad:



Figura 2.28

Aunque la presencia de un oxígeno o un nitrógeno aumenta la estabilidad de un carbanión adyacente, los datos cuantitativos o cualitativos de la estabilización que imparten son escasos, a pesar de la importancia de estos compuestos en síntesis orgánica.

Recientemente, el grupo de Sardina y cols.⁵⁷ ha ampliado el estudio del equilibrio de transmetalación Sn-Li para determinar de manera cuantitativa la estabilidad relativa de compuestos organolíticos funcionalizados en las condiciones habituales de síntesis, es decir, a baja temperatura y utilizando THF como disolvente. La escala de estabilidad de organolíticos se define en términos del equilibrio de intercambio Sn-Li entre el organolítico objeto de estudio y un compuesto de referencia de estabilidad conocida (ecuación 2.26), equilibrio que favorece que el carbanión más estable se una preferentemente al metal más electropositivo.



La medida de la constante de equilibrio de esta reacción proporciona un método sencillo para establecer la diferencia de estabilidad termodinámica (ΔG_{eq}) entre los organolíticos implicados en el equilibrio, RLi y $\text{R}_{\text{ref}}\text{Li}$.

Como compuestos de referencia se emplearon los compuestos heteroaromáticos cuyo pK_a ha sido determinado por Fraser. Los datos de las concentraciones en el equilibrio se obtienen a partir del RMN de ^1H de la mezcla bruta de reacción, tras pararla mediante protonación a baja temperatura de los aniones presentes en el medio. Dicha protonación es lo suficientemente rápida como para representar el equilibrio termodinámico de las especies que había en la disolución.

La ΔG_{eq} de esta reacción vendrá dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta G_{\text{eq}} = -RT \ln \frac{[\text{RSnR}'_3]_{\text{eq}} \cdot [\text{R}_{\text{ref}}\text{Li}]}{[\text{RLi}] \cdot [\text{R}_{\text{ref}}\text{SnR}'_3]_{\text{eq}}} \quad [2.27]$$

donde T es la temperatura en K y $R=1.98 \text{ cal/molK}$.

Tomando los valores de las concentraciones en el equilibrio en THF, los datos de estabilidad pueden ser fácilmente convertidos en datos de pK_a ($^{\circ}\text{pK}_a$

aparente" ya que no tienen en cuenta el estado de agregación de todas las especies presentes).

Este procedimiento ha sido utilizado para estudiar la influencia en la estabilidad de un compuesto α -oxi-organolítico de: cadenas alifáticas de distinto tamaño, interacción catión- π de cadenas portadoras de un doble enlace o de un anillo aromático, interacción catión-n de cadenas portadoras de átomos de oxígeno o nitrógeno y de grupos protectores del oxígeno entre otros factores. Además, experimentos de RMN de ^7Li y ^{13}C realizados sobre varios compuestos α -oxi-organolíticos sugieren que estas especies son monómeros en disolución de THF a baja temperatura.

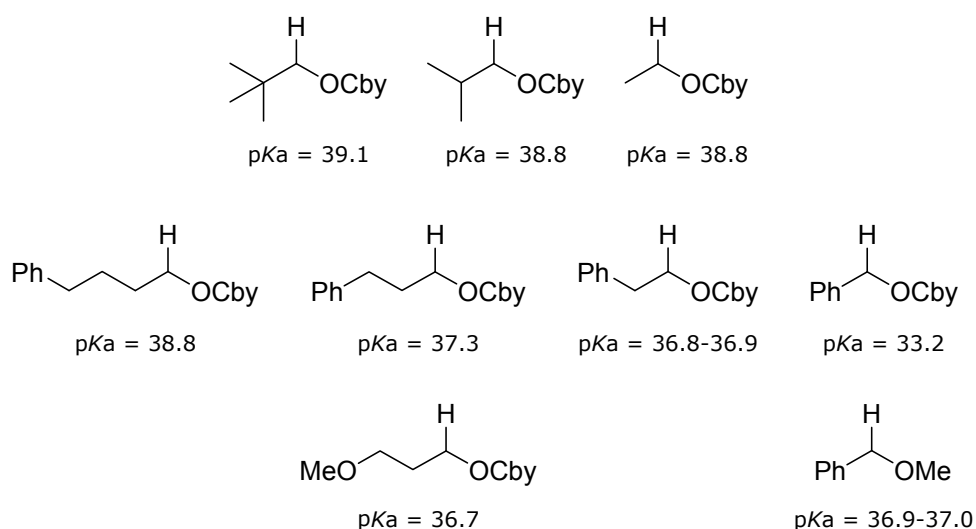


Figura 2.26. Valores de pKa obtenidos por Sardiana y cols.

3. MÉTODO EXPERIMENTAL

En este capítulo se resumen los aspectos más relevantes concernientes a la forma en que se llevó a cabo el estudio experimental que constituye esta parte, haciéndose referencia a la preparación y caracterización de los reactivos, disoluciones y descripción de los equipos instrumentales utilizados.

3.1. REACTIVOS

3.1.1. Reactivos comerciales

Se utilizaron los reactivos comerciales con mayor grado de pureza disponible.

- Butillitio (Bu^tLi), (Aldrich). Se utilizó una disolución stock 2M en hexano que se manipuló siempre bajo atmósfera protectora de argón con agujas y jeringas previamente purgadas. Debido a su reacción con el aire y agua, se valoró semanalmente con ácido difenilacético previamente secado en un pistolete conectado a vacío a una temperatura de 30 °C durante la noche en presencia de P_2O_5 .
- *N,N,N',N'*-Tetrametiletilendiamina (TMEDA), (Aldrich). Se secó por reflujo sobre hidruro cálcico como agente desecante y se purificó por destilación. Posteriormente se almacenó bajo atmósfera de argón sobre tamices moleculares (3Å) en un balón provisto de doble septum.

- Bencil metil éter (Aldrich). Antes de su utilización, se destiló a temperatura ambiente en un horno de bolas a presión reducida y después se almacenó bajo atmósfera de argón sobre tamices moleculares (3Å) en un balón provisto de doble septum.
- Difenilmetano (Aldrich). Antes de su utilización se secó en un pistolete conectado a vacío a una temperatura de 30 °C durante la noche en presencia de P₂O₅.
- Trifenilmetano (Aldrich). Previamente a su utilización se secó en un pistolete conectado a vacío a una temperatura de 30 °C durante la noche en presencia de P₂O₅.

3.1.2. DISOLVENTES

- Hexano, pentano (Aldrich). Se secaron por calentamiento a reflujo sobre hidruro cálcico en atmósfera de argón en un destilador Midland, dos horas antes de ser utilizados.
- Tetrahidrofurano (THF), (Aldrich). Este disolvente se destiló inmediatamente antes de su uso y se secó por calentamiento a reflujo sobre sodio y benzofenona en un destilador Midland bajo atmósfera de argón. La mezcla se vuelve de color azul intenso debido a la formación de un radical cetilo estable sólo en condiciones anhidras y en ausencia de oxígeno, que indica que el THF está seco. A partir de este momento la manipulación se hizo con jeringas Hamilton, previamente purgadas con argón.
- THF-d₈, (Aldrich). El THF-d₈ utilizado en RMN de ¹H se secó por tratamiento con hidruro cálcico bajo argón, en un baño de ultrasonidos durante 1 hora. Posteriormente se centrifugó la suspensión resultante y se trasvasó mediante cánula a un tubo de RMN provisto de válvula J. Young.



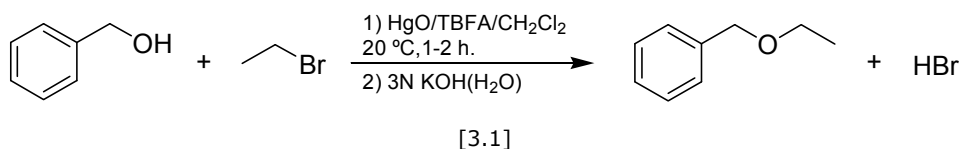
Fotografía 3.1. Tubo de válvula Young

Otros disolventes utilizados fueron:

- *t*-Butanol, (Aldrich). Se secó según el método descrito por Perrin.⁵⁸ En un balón se mezclaron *t*-butanol (100 mL) con Mg (10 g) y I₂ (1 g). La mezcla amarilla resultante se calentó a reflujo bajo argón hasta desaparición del color. Se añadió más *t*-butanol (900 mL) y se mantuvo a reflujo durante dos horas. Finalmente la mezcla se destiló en un destilador Midland bajo atmósfera de argón.
- Isopropanol, (Aldrich). Se secó siguiendo el procedimiento descrito por Perrin.⁵⁸ Primero, se calentó a reflujo una mezcla de isopropanol (1 L) con óxido cálcico (200 g) durante varias horas. Seguidamente se destiló en un Midland y con el isopropanol destilado se siguió el mismo procedimiento que el descrito arriba para el *t*-butanol.

3.1.3. SÍNTESIS DE REACTIVOS

(a) Síntesis de bencil etil éter



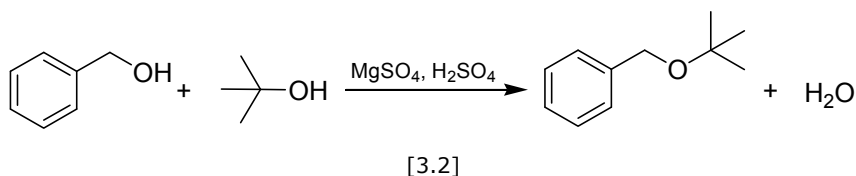
Tanto el alcohol bencílico como el bromuro de etilo utilizados son comerciales (Aldrich).

El bencil etil éter se preparó de acuerdo con el método descrito por Barluenga y cols.⁵⁹ Se preparó una disolución de alcohol bencílico (1.04 mL, 10 mmol) y bromuro de etilo (1.12 mL, 15 mmol) en diclorometano (20 mL) y se trató con una mezcla seca de óxido de mercurio (II)/ ác. tetrafluorobórico (1.9 g). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadió hidróxido potásico acuoso 3 N hasta que se alcanzó pH básico. Se formó un precipitado de óxido de mercurio que se separó por filtración. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 mL).

La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4 anhidro), filtró y evaporó. El éter se purificó por destilación bajo argón.

La mezcla HgO/TBFA se preparó⁶⁰ añadiendo una disolución de TBFA al 48% (7.3 g, 40 mmol) a HgO (4.3 g, 20 mmol). La disolución resultante amarilla se evaporó a vacío (10^{-2} torr) hasta obtener un sólido blanco muy higroscópico, que se usó directamente.

(b) Síntesis del bencil *t*-butil éter



Tanto el alcohol bencílico como el *t*-butanol utilizados son comerciales y suministrados por Aldrich.

El bencil *t*-butil éter se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Wright y cols.⁶¹ Una disolución de alcohol bencílico (1.04 mL, 10 mmol) y *t*-butanol (4.78 mL, 50 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL), se trató con una mezcla de sulfato de magnesio (4.81 g, 40 mmol) y ácido sulfúrico (0.55 mL, 10 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa de bicarbonato al 5%, se agitó y se disolvió todo el sulfato de magnesio. Se separaron las dos fases, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro), filtró y concentró. El residuo se purificó por destilación bajo atmósfera de argón.

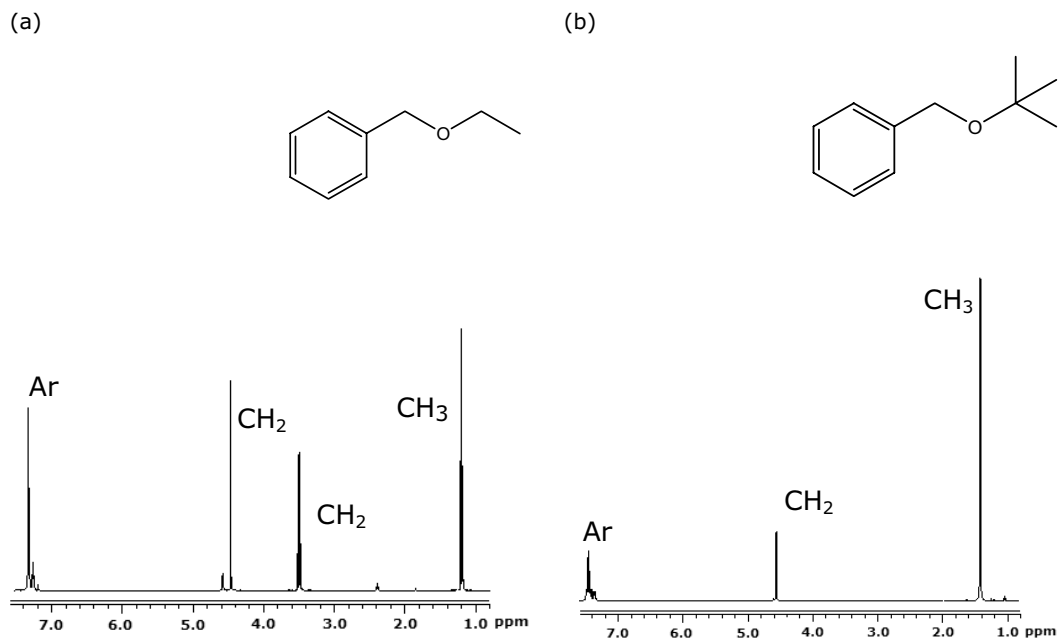
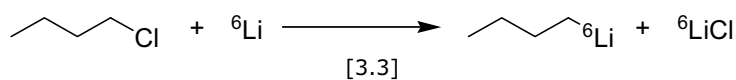
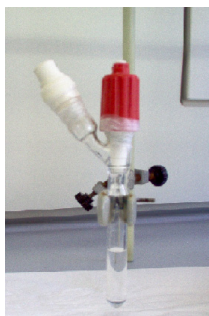


Figura 3.1. Espectros de ^1H RMN de (a) bencil etil éter y (b) bencil *tert*-butil éter en CDCl_3 .

(c) Butillitio (Bu^6Li).



El Bu^6Li fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por Hilmersson y Davidson.⁶² Se preparó una suspensión de ${}^6\text{Li}$ metal (0.33 g, 47.5 mmol) en pentano seco (5 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añadió isopropanol (1 mL) y la mezcla se sonicó durante 5 min. Se retiró el disolvente, se añadió pentano seco (5 mL) y se volvió a sonicar, repitiéndose el proceso seis veces en total (6x5 mL). Finalmente se trató el litio en pentano seco (8 mL) con clorobutano (2.5 mL, 23.9 mmol) y la mezcla se sonicó durante 6 horas, se centrifugó y se trasvasó mediante cánula el Bu^6Li a un tubo sellado bajo atmósfera de argón.



Fotografía 3.2. Tubo sellado

3.2. PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES

Debido a la alta afinidad que muestra el BuLi hacia el oxígeno u agua, todas las disoluciones de reactivos tuvieron que ser preparadas y manipuladas cuidadosamente bajo atmósfera de argón y condiciones anhidras.

En todos los casos, las disoluciones fueron preparadas y guardadas en matraces de fondo redondo secos, previamente flameados bajo argón, provistos de doble septum y finalmente guardadas en desecadores. El trasvase de las cantidades deseadas se hizo siempre, bajo atmósfera de argón, mediante jeringas Hamilton o utilizando cánulas.

3.3. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

- Preparación de los tubos de RMN. Se flameó el tubo de RMN con válvula J. Young bajo argón y se añadió el BuLi. Se enfrió a 0 °C, se evaporó a vacío el hexano en el que está disuelto el organolítico (utilizando un "peine doble" de vacío-argón), se enfrió a -78 °C, y se añadió THF anhidro. Se selló el tubo y se realizaron los experimentos de RMN a baja temperatura.

En los casos de mezcla hexano-THF, no se realizó la evaporación del hexano.

En los casos necesarios se añadió TMEDA después del enfriamiento.

Para los RMN ^6Li y ^7Li se introdujo un capilar con THF- d_8 en su interior.

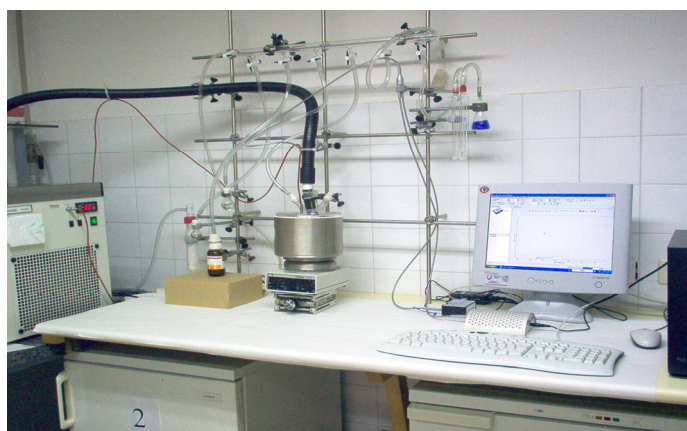
- Preparación de mezclas de reacción para el estudio cinético. Se flameó bajo argón un balón de dos bocas. Se añadió THF (30 mL) y se enfrió a la temperatura deseada ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Tras 15 min. se añadió el BuLi y una vez frío, el éter.

En el estudio de la influencia de TMEDA, el orden de adición de los reactivos fue: THF, bencil metil éter, TMEDA y, una vez enfriada la mezcla, se añadió el BuLi.

3.4. INSTRUMENTACIÓN

Los RMN de ^1H , ^6Li y ^7Li , se realizaron en un equipo Varian 500 de 11,74 T (500 MHz de resonancia ^1H). Los COSY en un equipo Bruker DRX-500 de 11,74 T (500 MHz de resonancia ^1H) e imán apantallado. Todos los experimentos se realizaron a una temperatura controlada.

Los resultados cinéticos se obtuvieron con un espectrofotómetro Oceans Optics USB4000 UV-VIS conectado a una sonda T300-RT-UV-BX. La reacción se llevó a cabo en un balón de dos bocas. Una de las bocas se selló con un septum agujereado a través del cual se introdujo la sonda y por la otra boca, cerrada con otro septum, los reactivos con jeringas Hamilton y el argón. El balón de reacción se enfrió a la temperatura deseada en un baño de acetona fría gracias a un criostato Haake EK90 que permite mantener la temperatura constante con una precisión de $\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Fotografía 3.3

Este sistema permite obtener espectros y cinéticas de reacción muy buenos.

Para obtener la mezcla Hg/TBFA se utilizó una línea de alto vacío equipada con una bomba difusora Edwards E050/50, trabajando a presión de 10^{-2} mbar y doble peine que permite abrir el vacío en condiciones inertes, asegurando la ausencia de humedad.

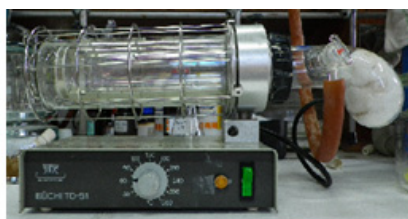
La destilación de los reactivos se realizó con microdestiladores, si bien en el caso del bencil metil éter se utilizó un horno de bolas.

Para secar los sólidos se utilizó un pistolette conectado a vacío y con P_2O_5 como agente desecante.

(a)



(b)



Fotografía 4.4. (a) Horno de bolas, (b) Pistolette

3.5. MÉTODO DE ANÁLISIS CINÉTICO

Para el análisis de los datos cinéticos se empleó el método de integración siguiendo la reacción durante al menos tres tiempos de vida media y trabajando en condiciones de pseudo orden uno, donde uno de los reactivos se mantiene en defecto respecto al otro ($[A]$ al menos 10 veces superior a $[B]$). Aplicando un método de aislamiento, se determinó el orden de reacción con respecto al reactivo en defecto. Los resultados de absorbancia tiempo se ajustaron perfectamente a la ecuación de orden uno:

$$\frac{\ln(A_{\infty} - A_t)}{\ln(A_{\infty} - A_0)} = -k_{\text{obs}}t \quad [3.4]$$

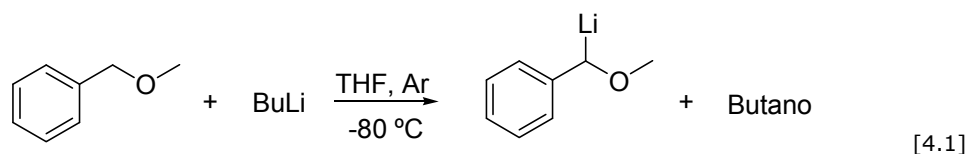
donde A_{∞} , A_t y A_0 representan la absorbancia a tiempo infinito, a un tiempo t y a tiempo cero, respectivamente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. REACCIÓN DE DESPROTONACIÓN DEL BENCIL METIL ÉTER

En este apartado mostramos resumidos los datos obtenidos al estudiar la reacción de desprotonación del bencil metil éter por BuLi.

La reacción de desprotonación es un método habitual en la síntesis de muchos compuestos organolíticos. Para que se produzca este tipo de reacción es necesario una diferencia de pK_a entre los reactivos de al menos 2 o 3 unidades. El BuLi es una base fuerte con un valor aproximado de pK_a de 48 mientras que el del bencil metil éter es 36.9-37.0,^{57a} por lo que el BuLi arrancará el protón más ácido del éter, que es el bencílico α al oxígeno, dando lugar al correspondiente anión y butano. (Ecuación 4.1)

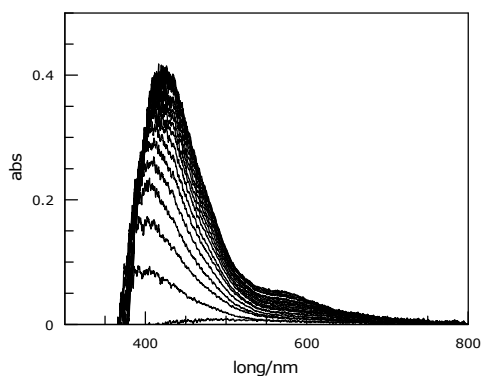


Como hemos mencionado en el informe bibliográfico, la falta de datos cinéticos en disolventes polares, como el THF, es consecuencia de la alta reactividad que presentan los reactivos organolíticos en estos medios. Las condiciones de trabajo necesarias para poder obtener los productos deseados incluyen temperaturas muy bajas para evitar la interacción con el disolvente y ausencia total de aire y agua para evitar la formación de hidróxido de litio. En estas condiciones no se pueden utilizar los espectrofotómetros UV-VIS

convencionales ya que emplean cubetas de vidrio o cuarzo que se empañan a la temperatura de trabajo óptima, imposibilitando la medida. Además presentan otro inconveniente, la dificultad de mantener la atmósfera inerte en el interior.

Nosotros hemos resuelto este problema utilizando una sonda de inmersión que se introduce directamente en el matraz de reacción a través de un septum, dejando el sistema sellado y bajo atmósfera inerte (Ver sección 3.4). La temperatura de reacción se controla con un baño exterior de acetona termostatzado con una sonda de refrigeración. Hemos escogido como condiciones de trabajo una temperatura de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF seco y atmósfera inerte de argón a fin de evitar reacciones indeseadas y poder comparar los resultados cinéticos con los obtenidos por espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

Cuando a una disolución de bencil metil éter en estas condiciones le añadimos BuLi, la disolución cambia de color pasando de incolora a amarilla y presentando un máximo de absorción en torno a 425 nm.



Gráfica 4.1. Espectro de reacción, $[\text{BuLi}]=1 \times 10^{-1}\text{M}$ y $[\text{éter}]=1 \times 10^{-3}\text{M}$.



Fotografía 4.1. Formación del anión.

Hemos mencionado que algunos autores señalan que este tipo de compuestos pueden sufrir, dependiendo de las condiciones, reacciones de reagrupamiento de Wittig⁴⁷ dando lugar al correspondiente alcohol o β -eliminación para dar alqueno y alcóxido. Para comprobar que el color amarillo de la mezcla de reacción es debido únicamente al producto de desprotonación bencílica, se decidió añadir MeOD y estudiar el bruto de reacción. El análisis de RMN de ^1H indica que se recupera el producto de partida deuterado en la

posición bencílica (figura 4.2). Por tanto, cuando la disolución es amarilla la especie presente es el anión y la cinética observada corresponde al proceso de desprotonación.

Comparando las figuras 4.1 y 4.2 se observa que en la primera la señal a 4.40 ppm integra por dos hidrógenos mientras que en la segunda por uno debido a la presencia en el producto del deuterio en la posición α al grupo fenilo.

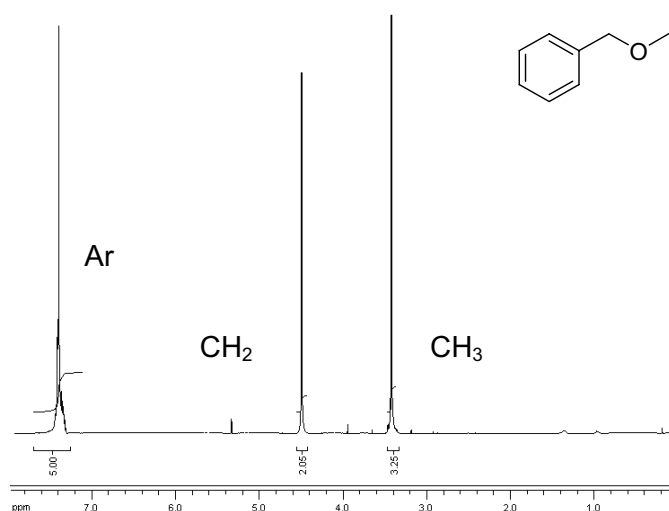


Figura 4.1. Espectros de RMN de ^1H bencil metil éter.

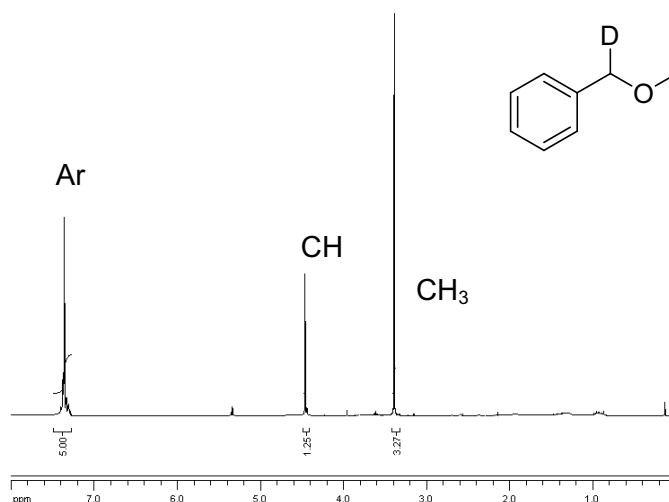
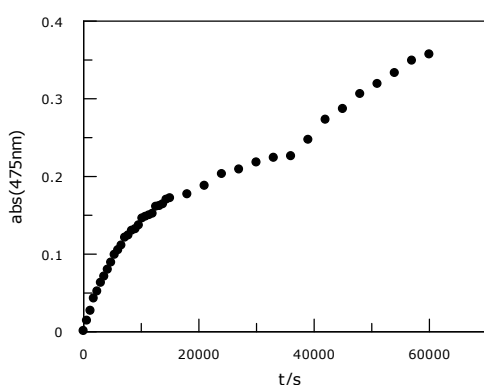


Figura 4.2. Espectro de RMN de ^1H del producto de desprotonación-deuteración del bencil metil éter.

Sin embargo, la mezcla de reacción al cabo de 24 horas se vuelve de color negro. La gráfica 4.2 muestra la cinética de la reacción transcurridas 17 horas en la que se pueden observar dos etapas consecutivas correspondiendo la primera a la formación del anión. El espectro de RMN de ^1H del bruto de reacción después de transcurridas 24 h es complejo y no se observan las señales debidas al éter de partida.



Gráfica 4.2. Cinética de la reacción de BuLi $6.4 \times 10^{-2}\text{M}$ con bencil metil éter $1.0 \times 10^{-3}\text{M}$ en THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Fotografía 4.2. Aspecto de la descomposición después de 24 h.

Decidimos centrarnos en el estudio de la reacción de desprotonación (formación del anión) y para ello estudiamos en primer lugar la influencia de la concentración de BuLi sobre la velocidad de desprotonación. Aunque a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ la reacción de desprotonación es lenta, se decidió mantener esta temperatura de reacción porque nos permite comparar los resultados cinéticos con los obtenidos por espectroscopia de RMN de ^1H , ^6Li y ^7Li , así como evitar la interacción con el disolvente. La temperatura es un factor muy importante para la obtención por RMN de señales bien separadas e integrables para los distintos agregados de BuLi, obteniéndose éstas a temperaturas inferiores a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, por lo que cualquier dato cinético a temperaturas más elevadas no puede ser contrastado por esta técnica.

Las condiciones utilizadas fueron de pseudo primer orden variando la concentración de BuLi desde $6.4 \times 10^{-3}\text{M}$ hasta $5.3 \times 10^{-1}\text{M}$ y manteniendo constante la de bencil metil éter ($1.0 \times 10^{-3}\text{M}$), en THF seco, a $-80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera protectora de argón.

En estas condiciones seguimos la reacción a una longitud de onda de 475 nm. Los datos absorbancia/tiempo obtenidos se ajustan a la ecuación integrada de primer orden.

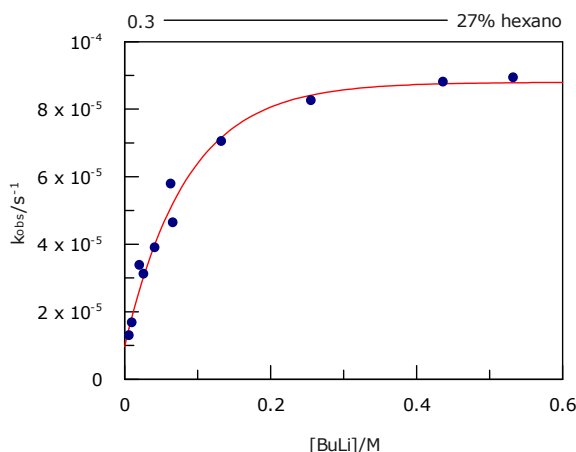
$$\frac{\ln(A_{\infty} - A_t)}{\ln(A_{\infty} - A_0)} = -k_{\text{obs}} t \quad [4.2]$$

A_{∞} , absorbancia a tiempo infinito

A_t , absorbancia a tiempo t

A_0 , absorbancia a tiempo 0

La gráfica 4.3 muestra los valores obtenidos de k_{obs} frente a las distintas concentraciones de BuLi.



Gráfica 4.3. Variación de la k_{obs}/s^{-1} frente a la $[BuLi]/M$ en THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. (La línea no corresponde a ningún ajuste, sólo es indicativo de la tendencia a modo visual).

Se observa que a medida que aumenta la concentración de BuLi la constante de velocidad crece hasta un valor de 0.2M, a partir del cual, un aumento de la concentración de organolítico no tiene un efecto apreciable sobre la constante de velocidad.

Creemos que el estado de agregación del BuLi es el responsable del comportamiento observado. Está descrito que el BuLi en disolución de THF existe como una mezcla de tetrámero y dímero en equilibrio,²³ equilibrio que se ve afectado por la temperatura, el disolvente y la concentración total de BuLi.^{15a} En nuestro experimento no sólo aumentamos la concentración de BuLi sino que también estamos cambiando la polaridad del medio. Por una parte, al aumentar la concentración total de BuLi estamos aumentando la proporción

de tetrámero que, de las dos especies, es la menos reactiva.⁴¹ En consecuencia, no existe una dependencia lineal de la velocidad de reacción con la concentración total de BuLi. Por otra parte, al aumentar la concentración de BuLi total también aumentamos la cantidad de hexano presente en la disolución ya que es el disolvente en el que se encuentra el organolítico en la disolución stock. Al cambiar la polaridad del medio, se altera la constante de distribución de los agregados.

Para validar nuestra hipótesis hemos realizado una serie de experimentos que implican, por una parte, averiguar los cambios que se producen en el estado de agregación del BuLi como consecuencia del aumento de la concentración de BuLi y de la diferente polaridad del medio y, por otra, confirmar que el dímero es la especie reactiva.

(a) Efecto de la concentración

Para identificar las especies presentes en disolución se realizó un experimento COSY de una muestra de Bu⁶Li en condiciones similares a las de reacción, es decir, a -80 °C y en THF-d₈ seco. La figura 4.3 muestra las correlaciones entre las señales de ⁶Li y ¹H para una disolución 3.4x10⁻¹M de Bu⁶Li. Con ayuda de la bibliografía, asignamos en el espectro de ⁶Li las señales que aparecen a $\delta=1.8$ y $\delta=1.4$ ppm al dímero y tetrámero respectivamente, que se relacionan con las de ¹H a $\delta=-1.05$ y $\delta=-1.15$ ppm.

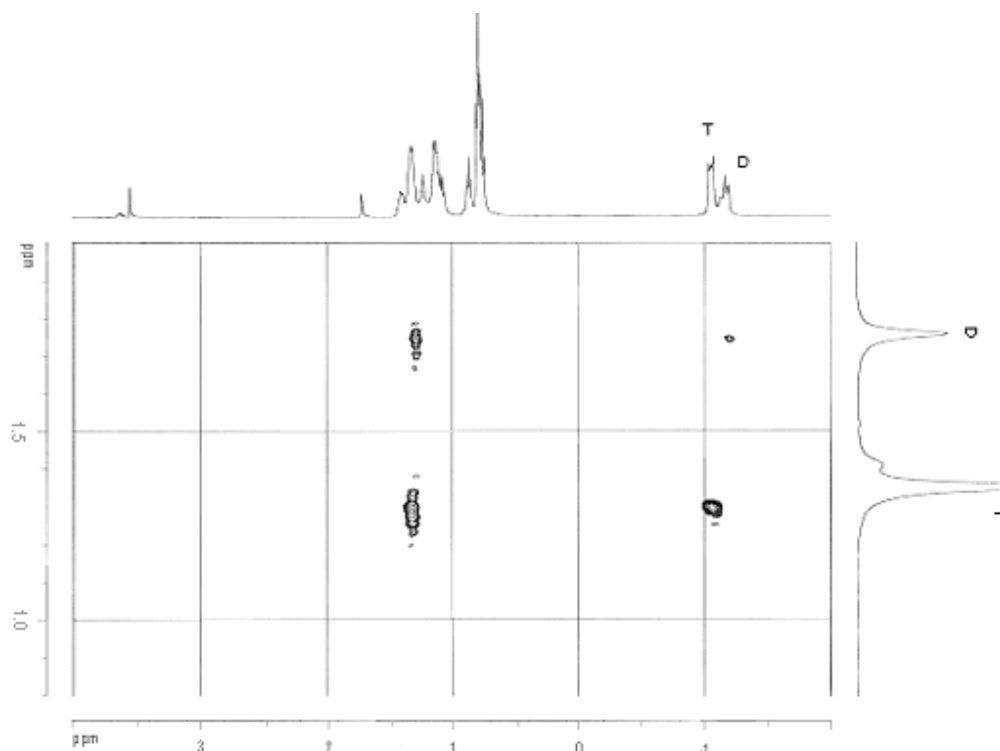


Figura 4.3. COSY ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ para una $[\text{Bu}^6\text{Li}]=3.4\times 10^{-1}\text{M}$, a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y THF- d_8 seco.

A continuación se realizaron espectros de RMN de ${}^6\text{Li}$ a muestras de Bu^6Li en concentraciones diferentes: $1.8\times 10^{-1}\text{ M}$, $3.6\times 10^{-1}\text{ M}$, $7.0\times 10^{-1}\text{ M}$ y $12\times 10^{-1}\text{ M}$, todos realizados a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y THF seco. La figura 4.4 y la tabla 4.1 muestran los resultados obtenidos. Se observa que a medida que aumenta la concentración de BuLi total, la intensidad de la señal del dímero disminuye. Al disminuir la proporción de la especie reactiva, la velocidad disminuye.

Tabla 4.1. Relación de áreas para las señales de dímero y tetramero en espectros de ${}^6\text{Li}$ a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF- d_8 seco.

$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}}/\text{M}$	Área	Área
	Dim	Tetra
1.8×10^{-1}	1	20×10^{-1}
3.6×10^{-1}	1	30×10^{-1}
7.0×10^{-1}	1	55×10^{-1}
12.0×10^{-1}	1	84×10^{-1}

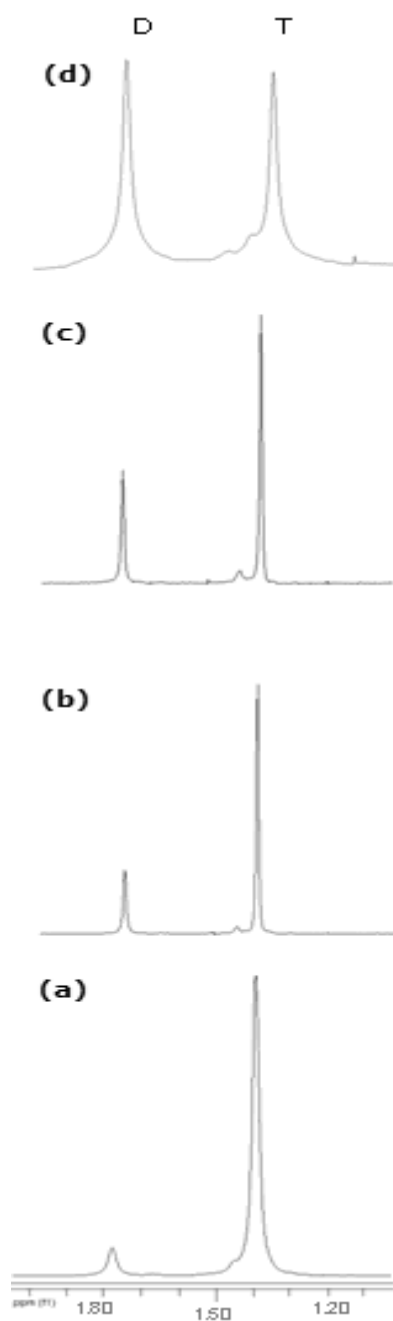


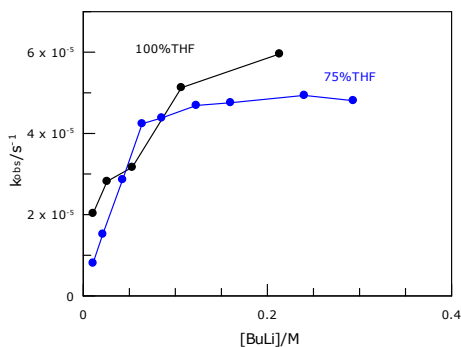
Figura 4.4. Espectro de ^6Li RMN para muestras conteniendo Bu^6Li a) 1.20M, b) 0.70M, c) 0.36M, d) 0.18M en THF a -80°C .

(b) Efecto de la polaridad del medio sobre la reacción.

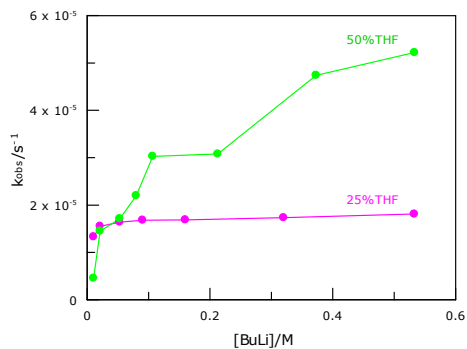
Para estudiar cómo afecta la polaridad del medio a la velocidad de reacción y al estado de agregación del BuLi en disolución, repetimos el estudio de la influencia de la variación de concentración BuLi en la reacción de desprotonación del bencil metil éter en THF (100%) y diferentes mezclas de THF/hexano (75/25, 50/50, 25/75).

En disolventes no polares, como los hidrocarburos, el BuLi existe como un hexámero en equilibrio con un tetrámero pero la presencia de un disolvente polar como el THF provoca la desagregación del hexámero a favor del tetrámero y la aparición de dímero. Espectros de RMN de ^1H confirman que en mezclas THF/hexano como medio de reacción las únicas especies presentes son el tetrámero y el dímero.

Los experimentos realizados en los diferentes medios se hicieron con disolventes secos, a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera inerte. Se mantuvieron las condiciones de pseudo primer orden y en todos los casos la formación del anión permite ajustar las cinéticas a un comportamiento de orden uno.



Gráfica 4.4. Variación de la reactividad con una composición del medio del 100% de THF y 75/25 THF/hexano.



Gráfica 4.5. Variación de la reactividad con una composición del medio de 50/50 THF/hexano y 25/75 THF/hexano.

Las gráficas 4.4 y 4.5 muestran como a medida que aumenta la concentración de BuLi la constante de velocidad crece hasta un determinado valor a partir del cual un aumento de la concentración no tiene un efecto importante sobre la k_{obs} .

También muestran que para una misma concentración de BuLi la reacción se hace significativamente más lenta al superar el porcentaje de hexano del 50%. Este comportamiento es consistente con que el equilibrio tetrámero-dímero se desplaza hacia la formación del agregado menos reactivo.

Si definimos el equilibrio entre agregados como dímero para dar tetrámero, obtenemos una expresión para la constante de formación del tetrámero, K.



Con esta expresión y con los datos experimentales de integración de las señales para el dímero y tetrámero de los RMN de ^7Li podemos obtener el valor de K para cada medio de reacción.

Las tablas 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 recogen los valores de K estimada.

Tabla 4.2. Cálculo para la constante de formación del tetrámero en 100% THF

$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}}/\text{M}$	Área Dim	Área Tetra	χ^{Dim}	χ^{Tetra}	$[\text{Dim}]/\text{M}$	$[\text{Tetra}]/\text{M}$	K/M^{-1}
2.4×10^{-2}	1	6.3×10^{-1}	6.1×10^{-1}	3.8×10^{-1}	7.4×10^{-3}	2.3×10^{-3}	4.3×10^1
6.0×10^{-2}	1	11×10^{-1}	4.8×10^{-1}	5.2×10^{-1}	1.4×10^{-2}	7.8×10^{-3}	3.8×10^1
1.8×10^{-1}	1	20×10^{-1}	3.0×10^{-1}	6.7×10^{-1}	3.0×10^{-2}	3.0×10^{-2}	3.5×10^1
3.6×10^{-1}	1	30×10^{-1}	2.5×10^{-1}	7.5×10^{-1}	4.5×10^{-2}	6.7×10^{-2}	3.3×10^1
7.0×10^{-1}	1	55×10^{-1}	1.5×10^{-1}	8.5×10^{-1}	5.4×10^{-2}	1.5×10^{-1}	5.1×10^1
12×10^{-1}	1	84×10^{-1}	1.1×10^{-1}	8.9×10^{-1}	6.4×10^{-2}	2.7×10^{-1}	6.5×10^1
media							4.4×10^1

Tabla 4.3. Cálculo para la constante de formación del tetrámero en 75%THF-25%Hexano

$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}}/\text{M}$	Área Dím	Área Tetra	$X^{\text{Dím}}$	X^{Tetra}	$[\text{Dím}]/\text{M}$	$[\text{Tetra}]/\text{M}$	K/M^{-1}
1.6×10^{-1}	1	31×10^{-1}	2.4×10^{-1}	7.6×10^{-1}	1.9×10^{-2}	3.0×10^{-2}	8.1×10^1
2.8×10^{-1}	1	62×10^{-1}	1.4×10^{-1}	8.6×10^{-1}	1.9×10^{-2}	6.0×10^{-2}	1.6×10^2
4.0×10^{-1}	1	69×10^{-1}	1.7×10^{-1}	8.7×10^{-1}	2.5×10^{-2}	8.7×10^{-2}	1.3×10^2
media							1.2×10^2

Tabla 4.4. Cálculo para la constante de formación del tetrámero en 50%THF-50%Hexano

$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}}/\text{M}$	Área Dim	Área Tetra	X^{Dim}	X^{Tetra}	$[\text{Dim}]/\text{M}$	$[\text{Tetra}]/\text{M}$	K/M^{-1}
1.9×10^{-2}	1	14×10^{-1}	4.2×10^{-1}	5.8×10^{-1}	4.0×10^{-3}	2.8×10^{-3}	1.7×10^2
4.0×10^{-2}	1	13×10^{-1}	4.3×10^{-1}	5.7×10^{-1}	8.6×10^{-3}	5.7×10^{-3}	7.6×10^1
8.0×10^{-2}	1	29×10^{-1}	2.6×10^{-1}	7.4×10^{-1}	1.0×10^{-2}	1.5×10^{-2}	1.3×10^2
1.6×10^{-1}	1	48×10^{-1}	1.7×10^{-1}	8.3×10^{-1}	1.4×10^{-3}	3.3×10^{-3}	1.7×10^2
2.4×10^{-1}	1	94×10^{-1}	9.6×10^{-2}	9.0×10^{-1}	1.1×10^{-2}	5.4×10^{-2}	4.1×10^2
3.2×10^{-1}	1	44×10^{-1}	1.8×10^{-1}	8.2×10^{-1}	2.9×10^{-2}	6.5×10^{-2}	7.6×10^1
4.8×10^{-1}	1	89×10^{-1}	1.0×10^{-1}	9.0×10^{-1}	2.4×10^{-2}	1.1×10^{-1}	1.8×10^2
media							1.7×10^2

Tabla 4.5. Cálculo para la constante de formación del tetrámero en 25%THF-75%Hexano

$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}}/\text{M}$	Área Dim	Área Tetra	X^{Dim}	X^{Tetra}	$[\text{Dim}]/\text{M}$	$[\text{Tetra}]/\text{M}$	K/M^{-1}
1.9×10^{-2}	1	22×10^{-1}	3.1×10^{-1}	6.9×10^{-1}	3.0×10^{-3}	3.3×10^{-3}	37.8×10^1
4.0×10^{-2}	1	57×10^{-1}	1.5×10^{-1}	8.5×10^{-1}	3.0×10^{-3}	8.5×10^{-3}	95.2×10^1
8.0×10^{-2}	1	83×10^{-1}	1.1×10^{-1}	8.9×10^{-1}	4.3×10^{-3}	1.8×10^{-2}	97.6×10^1
1.6×10^{-1}	1	115×10^{-1}	8.0×10^{-2}	9.2×10^{-1}	6.4×10^{-3}	3.7×10^{-2}	90.3×10^1
3.2×10^{-1}	1	138×10^{-1}	6.8×10^{-2}	9.3×10^{-1}	1.1×10^{-2}	7.5×10^{-2}	63.5×10^1
4.8×10^{-1}	1	240×10^{-1}	4.0×10^{-2}	9.6×10^{-1}	9.6×10^{-3}	1.1×10^{-1}	125.2×10^1
media							84.9×10^1

La tabla 4.6 recoge los valores obtenidos de K en los distintos medios de reacción.

Tabla 4.6. Valores calculados de K/M^{-1} para distintas mezclas de reacción.

%THF	K/M^{-1}
100	4.41×10^1
75	1.26×10^2
50	1.75×10^2
25	8.49×10^2

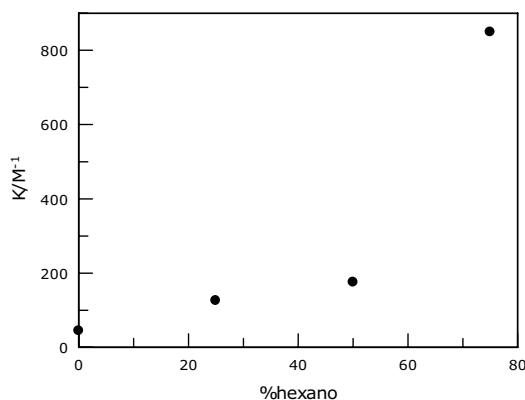
Anteriormente McGarrity y cols.³³ obtuvieron con ayuda de la espectroscopia de RMN de ^{13}C y 7Li un valor de $K=4.76 \times 10^1/M^{-1}$ a $-85\text{ }^{\circ}C$ comparable con nuestro valor de $4.41 \times 10^1/M^{-1}$ a $-80\text{ }^{\circ}C$ para 100% de THF, confirmando la validez de nuestro método.

A medida que aumenta el porcentaje de hexano, aumenta el valor de la constante de formación del tetrámero, K. Igualmente al variar la polaridad del medio para una concentración constante de BuLi varía el área de la señal para los agregados como muestra la tabla 4.7.

Tabla 4.7. Variación del área de pico para los agregados en función del porcentaje de hexano presente para una concentración de BuLi constante e igual a $4.3 \times 10^{-1}M$ a $-80\text{ }^{\circ}C$.

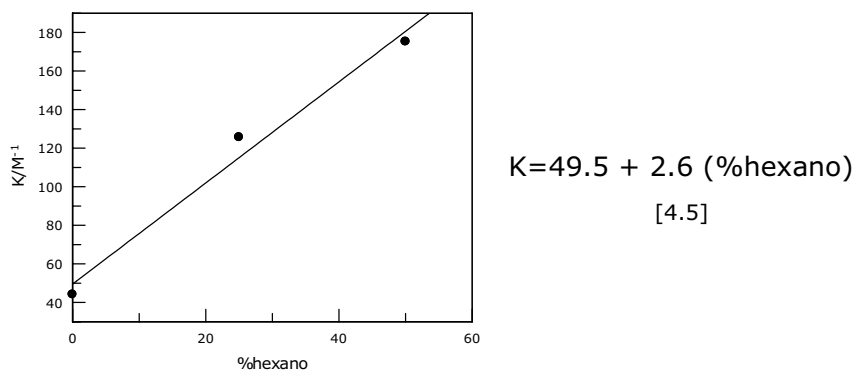
% hexano	Área Dímero	Área Tetrámero
0	1	3.16
25	1	4.60
50	1	10.56
64	1	13.01
83	1	57.43

En la gráfica 4.6, representamos el valor de la constante K frente al porcentaje de hexano. El resultado es una curva.



Gráfica 4.6. Representación de K/M^{-1} frente a %hexano.

En los experimentos realizados para investigar la influencia de la concentración de BuLi en la velocidad de desprotonación del éter en THF (gráfica 4.3), el porcentaje máximo de hexano presente en la mezcla es del 27% (hexano procedente de la disolución comercial de BuLi). Con el fin de simplificar el tratamiento de los datos, hemos ajustado los tres primeros datos de la gráfica 4.6 a una ecuación lineal (gráfica 4.7). De este modo podremos extrapolar el valor de la K para cualquier concentración de BuLi.



Gráfica 4.7. Ajuste lineal de la dependencia de K/M^{-1} frente al % de hexano.

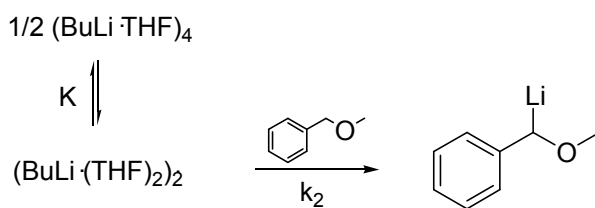
La tabla 4.8 recoge los resultados obtenidos.

Resultados y discusión

Tabla 4.8. Valores de K/M^{-1} en función de la concentración de BuLi teniendo en cuenta la cantidad de hexano asociado.

[BuLi] _{total} /M	K/M ⁻¹
6.67×10 ⁻³	5.03×10 ¹
1.07×10 ⁻²	5.12×10 ¹
1.33×10 ⁻²	5.30×10 ¹
2.10×10 ⁻²	5.30×10 ¹
2.67×10 ⁻²	5.30×10 ¹
4.20×10 ⁻²	5.64×10 ¹
6.40×10 ⁻²	5.99×10 ¹
6.67×10 ⁻²	5.82×10 ¹
1.33×10 ⁻¹	6.69×10 ¹
2.25×10 ⁻¹	9.15×10 ¹
2.67×10 ⁻¹	8.44×10 ¹
4.37×10 ⁻¹	1.19×10 ²
5.33×10 ⁻¹	1.19×10 ²

Como mencionamos en el informe bibliográfico, Reich y cols.⁴¹ han demostrado que el dímero es la especie reactiva. Por tanto, nosotros podemos ahora expresar la reacción de desprotonación del bencil metil éter a través del esquema 4.1,



Esquema 4.1

donde la ecuación de velocidad incluya el término de la concentración de dímero.

$$v = k_2 [(\text{BuLi} \cdot (\text{THF})_2)_2] \quad [4.6]$$

Teniendo en cuenta el balance de materia para el BuLi, y la expresión para la constante de formación del tetrámero, obtenemos una ecuación de

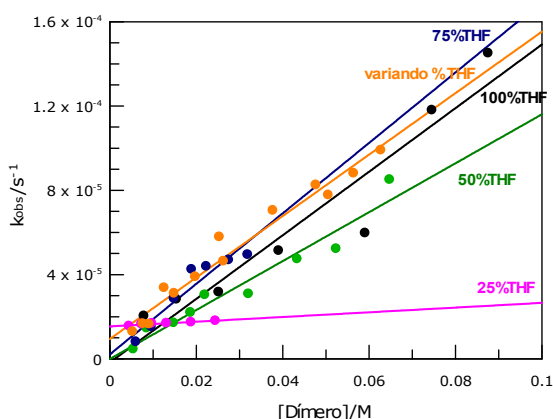
segundo grado que nos permite obtener fácilmente la concentración de dímero.

$$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}} = [\text{Dímero}] + [\text{Tetrámero}] \quad K = \frac{[\text{Tetrámero}]}{[\text{Dímero}]^2}$$

$$[\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}} = [\text{Dímero}] + K[\text{Dímero}]^2 \text{ por tanto,}$$

$$K[\text{Dímero}]^2 + [\text{Dímero}] - [\text{BuLi}]_{\text{TOTAL}} = 0 \quad [4.7]$$

En la gráfica 4.8 representamos los valores de concentración de dímero obtenidos frente a la k_{obs} . Los datos mantienen una relación lineal creciente que confirma que el dímero es la especie reactiva.



Gráfica 4.8. Variación de la concentración de dímero frente a $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$.

Tabla 4.9. Variación de la pendiente con la polaridad del medio

% THF	pte
variación	1.39×10^{-3}
100	1.50×10^{-3}
75	1.67×10^{-3}
50	1.16×10^{-3}
25	1.11×10^{-4}

La tabla 4.9 recoge los valores de la pendiente para los distintos medios de reacción. Con excepción del dato para el 25% de THF, los demás presentan pendientes compatibles y podemos concluir que el comportamiento cinético observado en la gráfica 4.3 no es consecuencia del efecto del medio al no superar el 27% de hexano presente en disolución.

(c) Influencia de añadir agente desagregantes.

La presencia de ligandos coordinantes, como éteres o aminas, puede alterar el estado de agregación de los reactivos organolíticos. Seebach demostró que la adición de tetrametiletilendiamina (TMEDA) al BuLi en THF desplaza el equilibrio tetrámero-dímero hacia el dímero.^{15a} La reinvestigación de la estructura del dímero en mezclas TMEDA/THF evidencia que la TMEDA desplaza al THF pero que un exceso de TMEDA no provoca la completa conversión a dímero.³¹

Con estos precedentes, decidimos investigar el efecto de la presencia de TMEDA en nuestra reacción de desprotonación por BuLi y confirmar que la especie reactiva es el dímero. En primer lugar realizamos el RMN de Li de una muestra de BuLi en THF y en una mezcla THF-TMEDA, la figura 4.5 muestra que, efectivamente, la proporción de dímero aumenta en presencia de TMEDA.

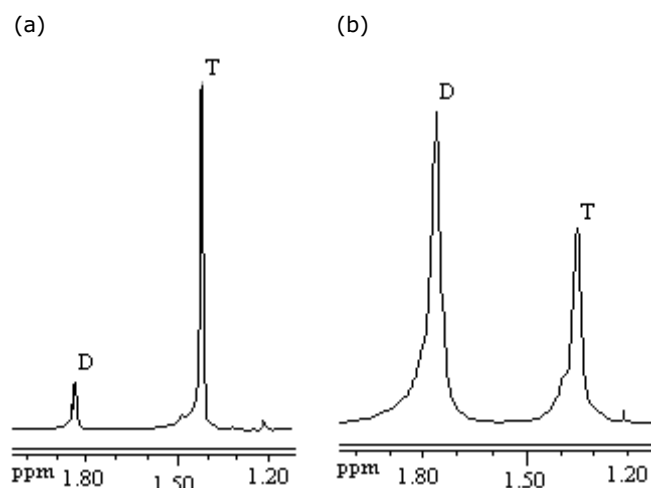
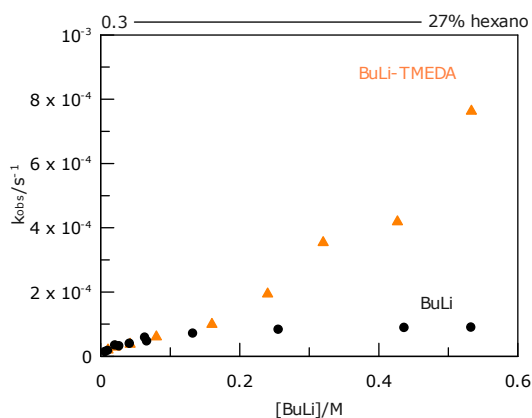


Figura 4.5. (a) Espectro de RMN de ^7Li de BuLi $6.0 \times 10^{-1}\text{M}$ en THF a -80°C , (b) Espectro de RMN de ^7Li de una mezcla de BuLi $6.0 \times 10^{-1}\text{M}$ con TMEDA $12 \times 10^{-1}\text{M}$ en THF a -80°C .

A continuación estudiamos la velocidad de desprotonación del éter por BuLi en presencia de TMEDA. Para ello se realizó un experimento en el que la relación de $[\text{TMEDA}]:[\text{BuLi}]$ fuese 2:1, manteniendo constantes las demás condiciones de reacción (THF seco a -80°C y bajo atmósfera de argón).



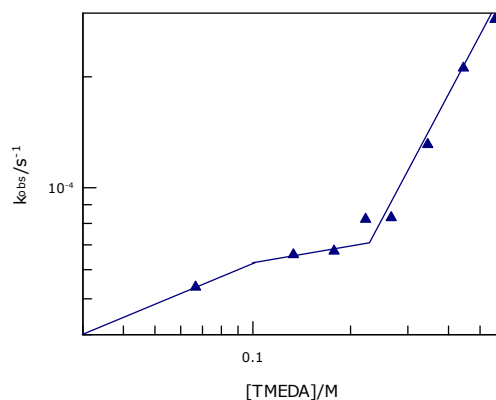
Gráfica 4.9. Variación de reactividad de la reacción de desprotonación en presencia de TMEDA. Relación [TMEDA]:[BuLi] 2:1, en THF a -80°C .

La gráfica 4.9 muestra que la adición del agente desagregante aumenta la velocidad de reacción.

A la vista de estos resultados podemos concluir que la reactividad aumenta como consecuencia de la desagregación del tetrámero y, por tanto, el dímero es la especie reactiva.

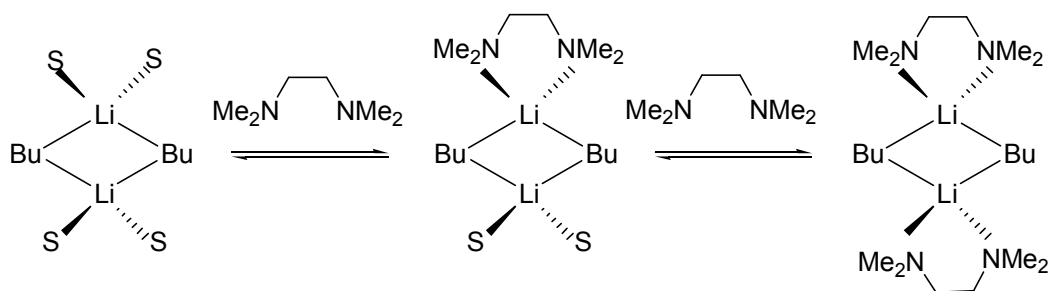
McGarrity y Ogle,⁴⁰ llegaron a la misma conclusión con ayuda de espectros de RIRMN. Cuando a una disolución de BuLi conteniendo la misma proporción de dímero que de tetrámero le añadieron ciclopentadieno, observaron que la intensidad de la señal del dímero disminuía más rápidamente que la de tetrámero.

Nuestro siguiente paso fue estudiar la influencia de la adición de TMEDA, manteniendo la concentración de BuLi constante en $2.7 \times 10^{-1} \text{ M}$.



Gráfica 4.10. Influencia de la variación de [TMEDA]/M para una $[\text{BuLi}] = 2.7 \times 10^{-1} \text{ M}$ constante en THF y a -80°C .

La gráfica 4.10 muestra la existencia de tres zonas con pendiente diferente. La primera de ellas comprende el intervalo de concentración de $[\text{TMEDA}] = 0\text{-}0.1\text{M}$, la segunda zona $0.1 \leq [\text{TMEDA}] \leq 0.5\text{M}$ y la tercera para $[\text{TMEDA}] > 0.5\text{M}$. Este comportamiento se explica con la existencia en THF de tres dímeros homo- y heterosolvatados. Recientemente Collum y cols.³¹ han descrito la existencia de estos dímeros al estudiar la estructura del BuLi en mezclas TMEDA/THF. El primero de ellos se forma cuando la concentración de TMEDA es muy baja y corresponde a un dímero homosolvatado formado por BuLi-THF. A concentraciones mayores de agente desagregante pero inferiores o iguales a la de BuLi presente en disolución, disminuye la presencia del primer dímero a favor de otro heterosolvatado o con solvatación mixta, BuLi-TMEDA-THF. Por último, se forma el dímero BuLi-TMEDA cuando la concentración de TMEDA es mayor que la de BuLi, siendo esta especie la más reactiva, como se muestra en la gráfica 4.10.



Esquema 4.2. Dímeros de BuLi (S = THF).

Collum y cols.³¹ indican que la TMEDA desplaza al THF en el dímero de BuLi. La incompleta conversión del tetrámero en dímero cuando hay exceso de TMEDA muestra que la coordinación del agente desagregante está subordinada a la presencia del THF, por ejemplo, en nuestro caso cuando la disolución es 0.1M en BuLi y 0.2M en TMEDA, la concentración de THF es 12M. La conversión de dímero homosolvatado BuLi-THF a BuLi-TMEDA, se produce, necesariamente, a través de la formación BuLi-THF-TMEDA.

La rápida interconversión entre dímeros los hace indistinguibles a través de espectroscopia magnética nuclear, sin embargo la gráfica 4.10, pone de manifiesto su existencia.

4.2. INFLUENCIA DE LA ACIDEZ SOBRE LA REACCIÓN DE DESPROTONACIÓN

En este apartado se resumen los resultados obtenidos al investigar el efecto de la acidez sobre la reacción de desprotonación. Para realizar este estudio mantuvimos condiciones iguales a las anteriores excepto la temperatura que a partir de ahora será de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se eligió esta temperatura porque a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ las reacciones eran muy lentas y además, como veremos a continuación, el equilibrio entre las especies no se ve alterado significativamente por este cambio de temperatura.

4.2.1. REACCIÓN DE DESPROTONACIÓN DEL BENCIL METIL ÉTER A $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$

Azzena y cols.⁴⁷ han señalado que la temperatura es un factor a tener en cuenta en las reacciones de desprotonación de este tipo de sustratos ya que puede favorecer reacciones secundarias y alterar el producto de la reacción. En el caso del bencil metil éter la litiación a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ es cuantitativa y, al parar la reacción con CD_3OD , el único producto de reacción que detectamos es el éter deuterado en la posición bencílica, no observándose producto de reagrupamiento de Wittig (figura 4.6).

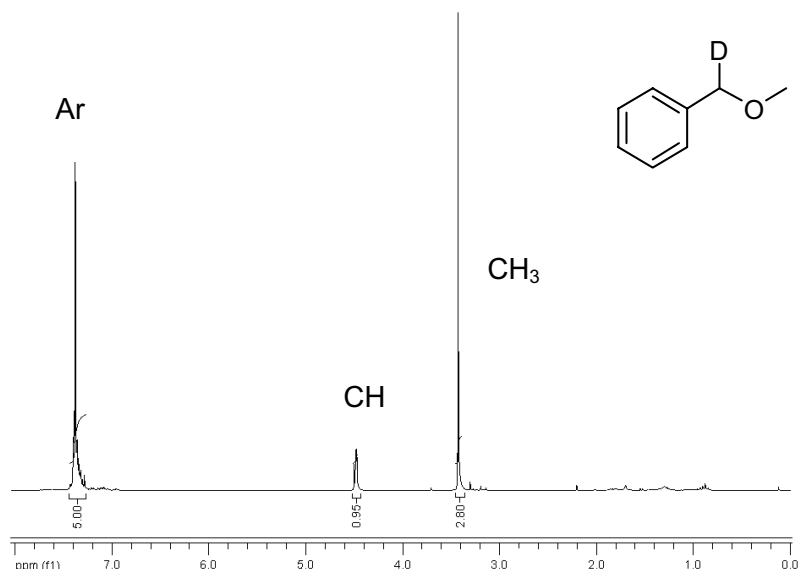
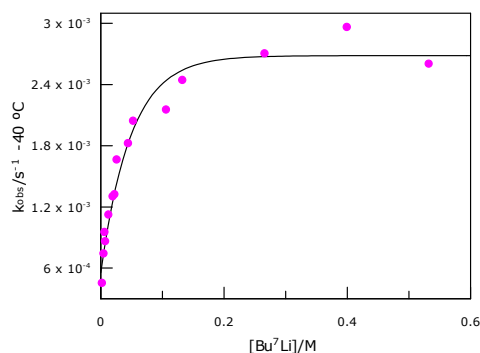
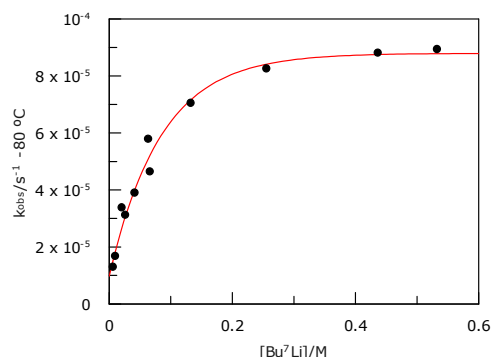


Figura 4.6. Espectro del bencil metil éter deuterado formado a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Estudiamos el efecto cinético que sobre la reacción de desprotonación del bencil metil éter tiene el aumento de la temperatura hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La formación del anión se siguió a una longitud de onda de 475 nm , utilizando condiciones de pseudo primer orden respecto al BuLi (Gráfica 4.11). Las cinéticas obtenidas se ajustan a un comportamiento de orden uno confirmando que la velocidad de reacción es independiente de la concentración inicial de éter.



Gráfica 4.11. Variación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la concentración de BuLi en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ para $[\text{éter}]$ de $2.7 \times 10^{-3}\text{ M}$.



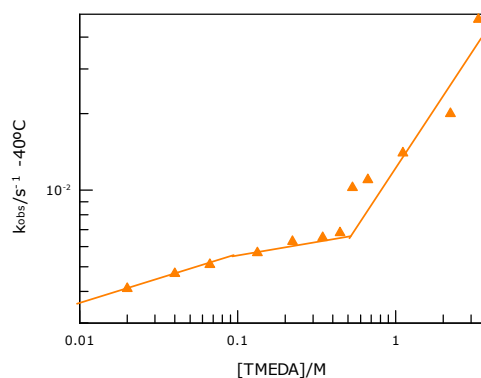
Gráfica 4.12. Variación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la concentración de BuLi en THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para $[\text{éter}]$ de $1.0 \times 10^{-3}\text{ M}$.

Si comparamos los valores de k_{obs} a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (gráficas 4.11 y 4.12), nos encontramos con que la reacción es 10 veces más rápida a la temperatura más elevada. En ambos casos, k_{obs} aumenta con la concentración de organolítico hasta alcanzar un valor límite que sucede con ambas temperaturas aproximadamente a la misma concentración, 0.2 M . Con estos resultados podemos asumir una distribución de los agregados similar a la encontrada a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ya hemos indicado que a una temperatura superior a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ no se puede obtener información sobre las estructuras presentes para el organolítico mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, debido a que la conversión entre los agregados es tan rápida que no se tienen señales bien resueltas.

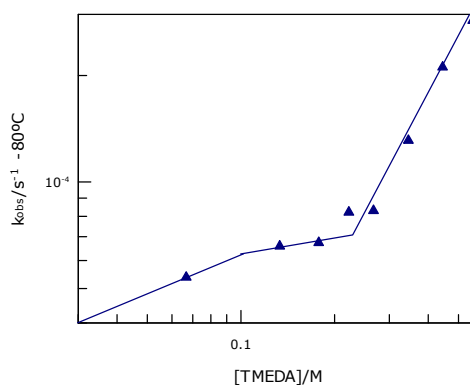
A continuación estudiamos el efecto que tiene añadir TMEDA como agente desagregante a esta temperatura ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Para ello mantenemos invariable la concentración de bencil metil éter y de BuLi (2.7×10^{-3} y 2.7×10^{-1}

M, respectivamente) y variamos la de TMEDA en un intervalo comprendido entre $2.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ y 3.3 M , en THF seco y bajo argón a -40° C .

Al comparar los resultados con los obtenidos a -80° C encontramos un comportamiento similar a ambas temperaturas (gráficas 4.13 y 4.14).



Gráfica 4.13. Representación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la $[\text{TMEDA}]$ a -40° C .



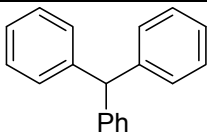
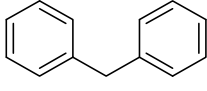
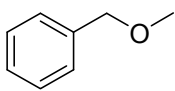
Gráfica 4.14. Representación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la $[\text{TMEDA}]$ a -80° C .

Obtenemos, de nuevo, tres zonas correspondientes a la existencia de los dímeros homo- y heterosolvatados comprobando que la temperatura no afecta a la distribución de los agregados.

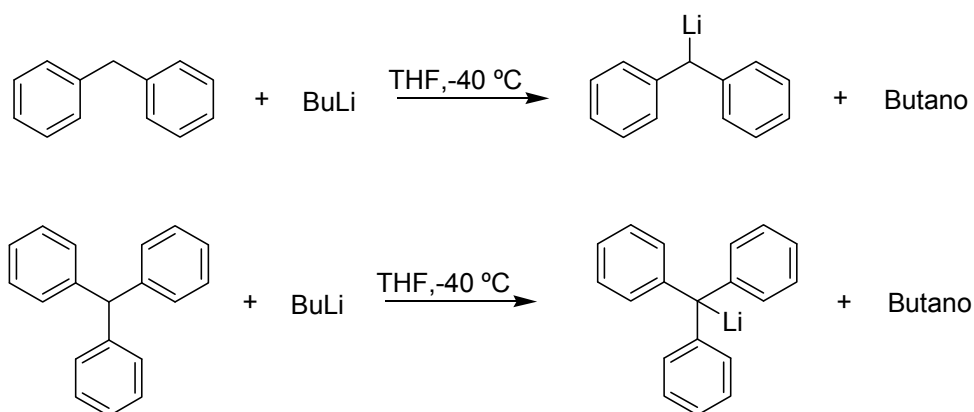
4.2.2. REACCIÓN DE DESPROTONACIÓN DEL DIFENIL Y TRIFENILMETANO

Para estudiar la influencia del pK_a en la reacción de desprotonación con BuLi , decidimos investigar la desprotonación del difenil y del trifenilmetano, compuestos más ácidos que el bencil metil éter, y comparar los resultados obtenidos.

Tabla 4.10. Valores de pK_a para el trifenilmetano, difenilmetano y bencil metil éter.

Compuesto	pK_a
	31.5
	33.4
	36.9-37.0

La reacción entre el difenil y trifenilmetano con el BuLi en THF da lugar a la formación del correspondiente anión y butano, como se muestra en el esquema 4.3.



Esquema 4.3

El anión del trifenilmetano presenta color rojo, con una banda intensa a 500 nm, por lo que se siguió su formación a 570 nm.



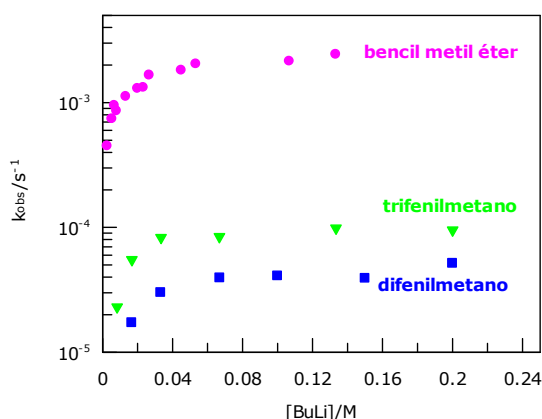
Fotografía 4.3. Anión de trifenilmetano

La reacción entre el difenilmetano y el BuLi se siguió a una longitud de onda de 510 nm.

En ambos casos, para realizar el estudio cinético se utilizaron condiciones de pseudo primer orden manteniendo constante la concentración de trifenilmetano o difenilmetano ($2.5 \times 10^{-4} \text{M}$) y variando la concentración de BuLi desde $8.3 \times 10^{-3} \text{M}$ hasta $2.0 \times 10^{-1} \text{M}$, en THF seco, a -40°C y bajo atmósfera de argón.

Las cinéticas presentan de nuevo un comportamiento que permite ajustar los resultados a orden uno.

La gráfica 4.15 muestra la representación de k_{obs} frente a la concentración de BuLi para el difenilmetano, trifenilmetano y bencil metil éter.



Gráfica 4.15. Variación de $k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$ frente a la concentración de BuLi en THF y -40°C .

Esta gráfica muestra un resultado sorprendente ya que el orden de reactividad es contrario al esperado. El compuesto que tiene el pK_a más alto, el bencil metil éter, es el que reacciona más rápido. Si el pK_a fuera la fuerza determinante de la reacción, la secuencia esperada de reactividad sería trifenilmetano > difenilmetano > bencil metil éter. Por otra parte, puede observarse que aunque el bencil metil éter es 1000 veces menos ácido que el difenilmetano, reacciona sólo 100 veces más rápidamente y este hecho no se puede explicar únicamente por la diferencia de acidez.

Los factores termodinámicos, como la estructura y naturaleza de la especie organolítica en disolución, así como la concentración, son los mismos para los tres sustratos. Por tanto, el mecanismo de la reacción en el que el

carbono nucleófilo del BuLi ataca al hidrógeno más ácido de la molécula, solo explica la reactividad del trifenil y difenilmetano.

La principal diferencia entre los tres compuestos, aparte de su acidez, es la presencia de un átomo de oxígeno en el éter. Diversos estudios han puesto de manifiesto que cuando existen heteroátomos sobre la molécula se produce un paso previo a la desprotonación: la coordinación del Li al heteroátomo del sustrato formándose un agregado con una esfera de coordinación mixta.

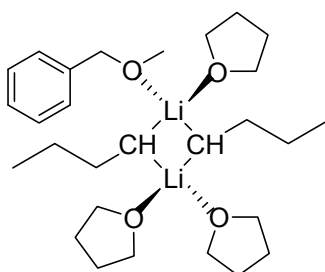
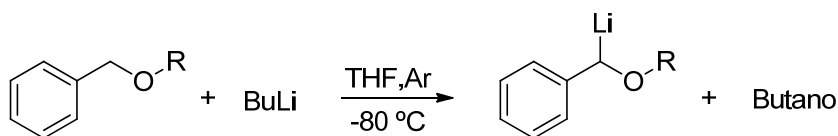


Figura 4.7. Precomplejación Li-O.

Con el fin de estudiar la importancia de la precomplejación, seguimos las reacciones de desprotonación con BuLi de diferentes alquil bencil éteres. El siguiente apartado muestra los resultados obtenidos.

4.2.3. REACCIÓN DE DESPROTONACIÓN SOBRE ALQUILBENCILÉTERES

Las reacciones se pueden resumir en la siguiente ecuación:



R= Me, Et, *t*-Bu

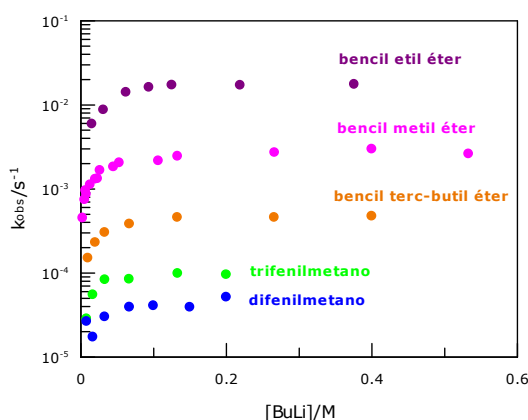
[4.8]

La formación del anión se puede seguir a 425 nm para el bencil etil éter y 430 nm para el bencil *terc*-butil éter.

Las condiciones elegidas para el estudio cinético son las mismas que en el caso del bencil metil éter. Se fija una concentración de sustrato, $2.30 \times 10^{-3} \text{M}$ para el bencil etil éter y $3.20 \times 10^{-3} \text{M}$ para el bencil *terc*-butil éter;

y variamos la concentración de BuLi entre 1×10^{-3} - 4×10^{-1} M en THF a -40 °C, bajo atmósfera de argón. En todos los casos, las cinéticas obtenidas permiten ajustar los resultados a un comportamiento de orden uno.

La gráfica 4.16 muestra los valores de k_{obs} frente a la concentración de BuLi para los sustratos estudiados. La secuencia de reactividad es bencil etil éter > bencil metil éter > bencil *terc*-butil éter > trifenilmetano > difenilmetano.



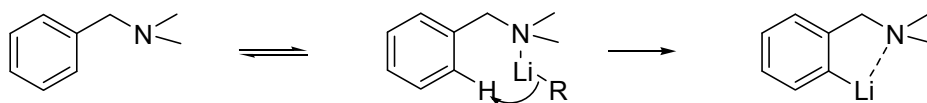
Gráfica 4.16. Variación de k_{obs}/s^{-1} frente a la concentración de BuLi en THF y -40 °C.

¿Cómo explicamos este orden de reactividad?

El mecanismo de la reacción no es tan general como el que se indica en los libros, donde en carbono nucleófilo del BuLi ataca al protón más ácido de la molécula. Si la acidez fuera el factor determinante cabría esperar la siguiente secuencia de reactividad decreciente: trifenilmetano > difenilmetano > bencil metil éter > bencil etil éter > bencil *terc*-butil éter.

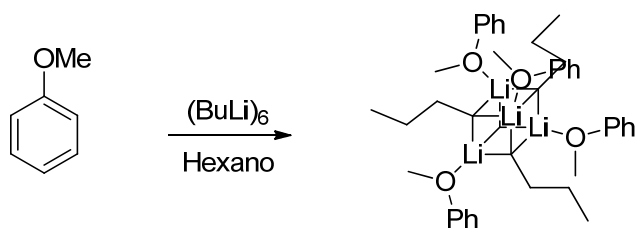
Cuando en el sustrato está presente un heteroátomo básico, como es el oxígeno, el primer paso es la coordinación del Li con el heteroátomo, seguida de la desprotonación. De este modo, la velocidad y la regioselectividad están controladas por ambos factores, siendo en unos casos más importante la precomplejación y en otros la acidez.

La existencia de dicho complejo alquil-litio-sustrato ha sido demostrada mediante estudios de IR para la *N*-bencil-*N,N*-dimetilamina,⁴⁴ cuyo hidrógeno no es más ácido que el del benceno pero que se desprotona mucho más rápido (esquema 4.4).



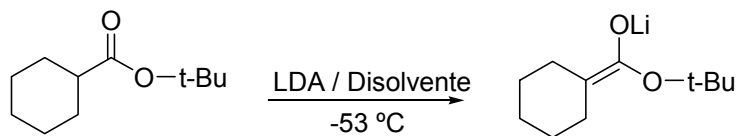
Esquema 4.4

Estudios de RMN y computacionales⁴⁴ han identificado también un número de complejos como el que se muestra a continuación entre el BuLi y el anisol en hexano, ecuación 4.9.



[4.9]

Esto puede llevar erróneamente a pensar que en este tipo de sistemas el disolvente no es importante. Sin embargo, Collum y cols.⁶³ encontraron que aunque en la reacción entre LDA y el éster de la ecuación 4.10 se formaba siempre el mismo producto, el mecanismo dependía del disolvente utilizado. En todos los casos la especie intermedia es un complejo con coordinación entre el litio y el átomo de oxígeno (Figura 4.8.), pero estos intermedios son invisibles en análisis cinéticos a no ser que existan en concentraciones superiores al 5%.



[4.10]

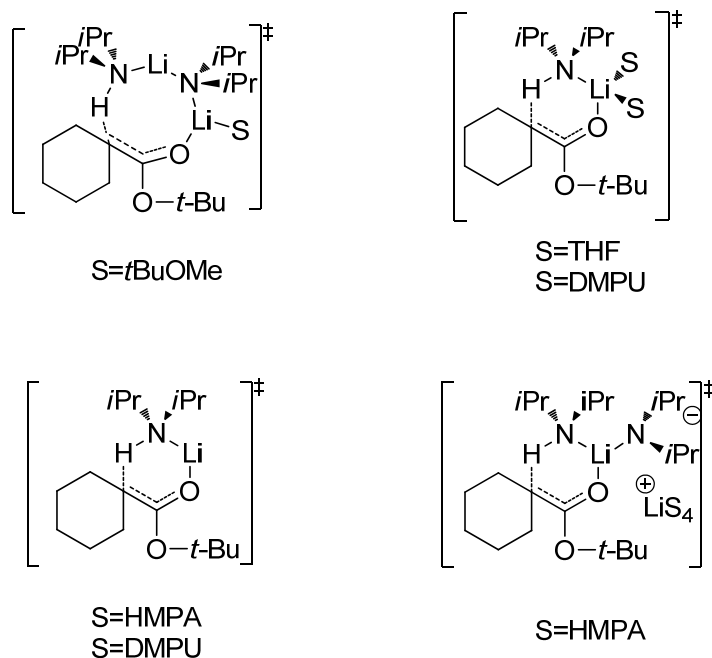


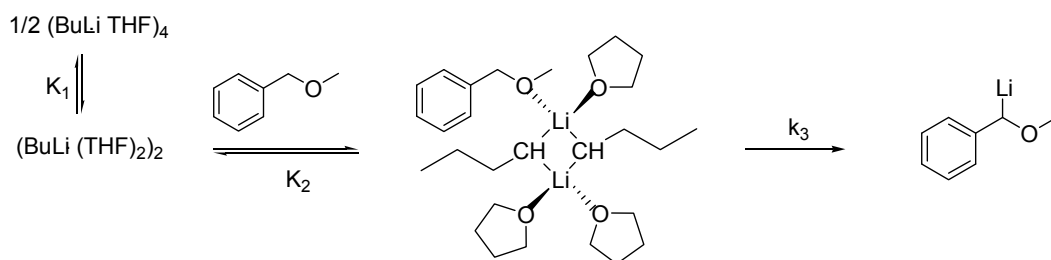
Figura 4.8. Ejemplos de intermedios propuestos por Collum y cols. en función del disolvente para la reacción de la ecuación 4.10.

Además determinaron que cuando el disolvente se coordina al sustrato la reacción muestra un comportamiento cinético de orden dos.

En nuestro caso, todas las cinéticas muestran un comportamiento de orden uno, por lo que desechamos esta posibilidad.

La precomplejación del Li al oxígeno explicaría el orden de reactividad entre los éteres. Para el *t*-butilo, el impedimento estérico limitaría la formación del agregado con la esfera de coordinación mixta. Entre el bencil etil éter y el bencil metil éter, el primero estaría beneficiado por inducción de carga, lo que se traduce en mayor reactividad.

Por tanto, teniendo ahora en cuenta la precomplejacion Li-O, podemos reescribir la reacción según el esquema siguiente:



Esquema 4.5

donde la constante de velocidad observada incluirá la constante de formación del dímero con la esfera de coordinación mixta.

$$k_{\text{obs}} = \frac{K_2 k_3 [(\text{BuLi} \cdot (\text{THF})_2)_2]}{1 + K_2 [(\text{BuLi} \cdot (\text{THF})_2)_2]} \quad [4.11]$$

No podemos averiguar cuánto vale K_2 pero si sabemos que cuando el medio de reacción es 100% de THF $K_1 = 40\text{M}^{-1}$. De este modo, $K_2 \ll K_1$ y como la $[\text{Dímero}] < 0.06\text{M}$, podemos hacer la siguiente simplificación.

$$k_{\text{obs}} = K_2 k_3 [(\text{BuLi} \cdot (\text{THF})_2)_2] \quad [4.12]$$

Formalmente esta ecuación es igual a la ecuación 4.6, y no depende del pK_a . De este modo se sugiere que la precomplejación es clave en la desprotonación de compuestos con heteroátomos básicos.

Para finalizar esta parte de la memoria, mostraremos que hemos encontrado evidencias de la precomplejación Li-O. Realizamos estudios de resonancia magnética nuclear de ^7Li a -80°C a una disolución conteniendo únicamente BuLi (0.32M) y a otra conteniendo BuLi (0.32M) con dimetilbencil metil éter (0.31M). Este éter carece de hidrógenos en posición α que puedan ser arrancados por el organolítico. Como disolvente elegimos pentano, que no se congela a esta temperatura y con el que no hay posibilidad de interacción. La figura 4.9 muestra los resultados obtenidos.

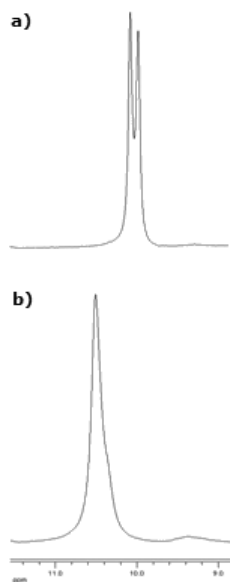


Figura 4.9. Espectro de RMN-Li de a) dimetilbencil metil éter (0.31M), BuLi (0.32M) y b) BuLi (0.32M), ambos en pentano a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En la figura 4.9 b) el pico corresponde al hexámero de BuLi, especie existente mayoritariamente en disolventes apolares. La figura a) muestra el pico desdoblado con un desplazamiento de la banda a campos más altos. Interpretamos este cambio con la presencia de una nueva especie en la que existe coordinación entre el átomo de oxígeno y el litio.

Como todo nuestro estudio ha sido realizado mayoritariamente en THF, repetimos los RMN en este disolvente. Ahora aparece un nuevo pico en torno a 1.00 ppm (figura 4.10).

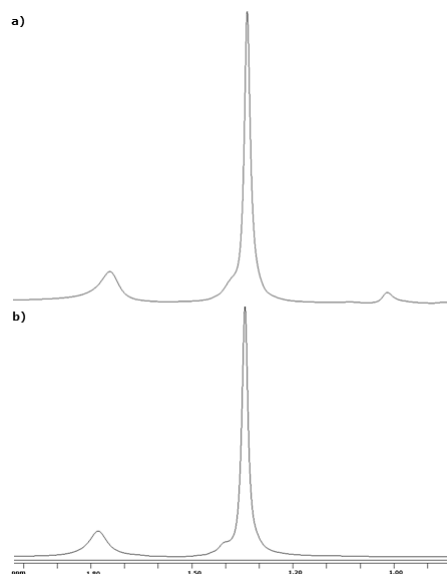


Figura 4.10. Espectro de Li-RMN de a) dimetilbencil metil éter (0.31M), BuLi (0.32M) y b) BuLi (0.32M), ambos en THF- d_8 a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los espectros de RMN verifican la presencia de una nueva especie, que presenta una señal a campo alto, lo cual nos hace pensar que el Li soporta mayor densidad de carga y que, por lo tanto, puede existir interacción catión- Π con el benceno. No podemos evaluar esta situación, pero a continuación proponemos una posible estructura.

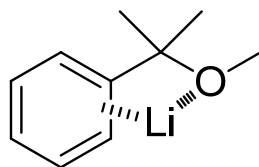


Figura 4.11

5. CONCLUSIONES

El sistema utilizado para el estudio cinético a través de espectroscopia UV-VIS nos permite obtener datos cuantitativos satisfactorios en ausencia de agua y aire a temperaturas inferiores a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El estudio de la reacción de desprotonación del bencil metil éter con BuLi muestra que un aumento de la concentración del compuesto organolítico no implica un aumento de la reactividad. Este efecto no es consecuencia ni del cambio de polaridad del medio ni del sustrato, si no que es consecuencia de los agregados presentes en disolución, dímero y tetrámero. En presencia de TMEDA, el tetrámero se desagrega a dímero produciéndose un aumento de la reactividad, que confirma que esta especie es la reactiva. Además los resultados obtenidos sugieren la existencia de diferentes dímeros en equilibrio en presencia de agente desagregante.

El estudio del efecto del sustituyente muestra que el mecanismo más aceptado en el cual el carbono nucleófilo del BuLi ataca al hidrógeno más ácido de la molécula sólo explica la reactividad cuando no existen heteroátomos básicos sobre la molécula. En este caso, el pK_a no es el factor determinante de la reacción. En presencia de un heteroátomo se produce un paso previo a la desprotonación que es la complejación del litio al átomo de oxígeno formándose un dímero mixto. Experimentos de RMN verifican la presencia de esta especie y además sugieren la existencia de interacción catión-II con el benceno, debido al desplazamiento de la señal a campo alto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 R. C. Mehrotra, A. Singh, *Organometallic Chemistry: a Unified Approach*, John Wiley & Sons: New York, 1991
- 2 K. Ziegler, H. Colonius, *Ann.*, **479**, 1048 (1930)
- 3 A. Streitwieser, S. M. Bachrach, A. Dorigo, P. v. R. Schleyer en *Lithium Chemistry: a Theoretical and Experimental Overview*, A.-M. Sapse, P. v. R. Schleyer, Eds., John Wiley & Sons: New York, 1995, Cap. 1
- 4 (a) F. M. Bickelhaupt, N. J. R. v. E. Hommes, C. F. Guerra, E. J. Baerends, *Organometallics*, **15**, 2923 (1996). (b) E. D. Jemmis, G. Gopakumar en *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, Eds., John Wiley & Sons: Chichester, 2006, Part 1, pp 2-6
- 5 E. Buncl, J. M. Dust, *Carbanion Chemistry: Structures and Mechanisms*, Oxford University Press: New York, 2003
- 6 M. J. Kaufman, S. Gronert, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2829 (1988)
- 7 W. Bauer, W. R. Winchester, P. v. R. Schleyer, *Organometallics*, **6**, 2371 (1987)
- 8 H. J. Reich, D. P. Green, M. A. Medina, W. S. Goldenberg, B. Ö. Gudmundsson, R. R. Dykstra, N. H. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7201 (1998)
- 9 W. Bauer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1972 (1984)
- 10 P. West, R. Waack, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4395 (1967)
- 11 T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 580 (1993)
- 12 M. Weiner, G. Vogel, R. West, *Inorg. Chem.*, **1**, 654, (1962)
- 13 S. Gronert, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7016 (1986)
- 14 W. Bauer en *Lithium Chemistry: a Theoretical and Experimental Overview*, A.-M. Sapse, P. v. R. Schleyer, Eds., John Wiley & Sons: New York, 1995, Cap. 5
- 15 a) D. Seebach, R. Hässig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 308 (1983) (b) T. Fox, H. Hausmann, H. Günter, *Magn. Reson. Chem.*, **42**, 788 (2004)
- 16 (a) H. Günther, *J. Braz. Chem. Soc.*, **10**, 241 (1999) (b) O. Eppers, H. Günther, *Helv. Chim. Acta*, **73**, 2071 (1990)
- 17 (a) H. J. Reich, J. P. Borst, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1835 (1991) (b) H. J. Reich, J. P. Borst, R. R. Dykstra, P. D. Green, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8728 (1993) (c) H. J. Reich, J. P. Borst, R. R. Dykstra, *Organometallics*, **13**, 1 (1994) (d) H. J. Reich, W. S. Goldenberg, B. Ö. Gudmundsson, A. W. Sanders, K. J. Kulicke, K. Simon, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8067 (2001)
- 18 (a) W. Bauer, G. Müller, R. Pi, P. v. R. Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 1103 (1986) (b) W. Bauer, T. Clark, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 970 (1987)
- 19 G. Hilmersson, P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson, M. Hakansson, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8143 (1998)
- 20 S. Schade, G. Boche *J. Organometal. Chem.*, **550**, 359 (1998)
- 21 (a) G. Hilmersson, B. Malmros, *Chem. Eur. J.*, **7**, 337 (2001) (b) R. Sott, J. Granander, P. Dinér, G. Hilmersson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 267 (2004) (c) G. Hilmersson, J. Granander en *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, Eds., John Wiley & Sons: Chichester, 2006, Vol. 2, Cap. 5
- 22 J. J. Giménez-Martínez, J. M. Expósito-López, *RMN para Químicos Orgánicos*, Universidad de Almería, Servicio de Publicaciones e Instituto de Estudios Almerienses: Almería, 1998, Cap. 8
- 23 I. Keresztes, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10228 (2000)

- 24 (a) I. Fernández, E. Martínez-Viviente, F. Breher, P. S. Pregosin, *Chem. Eur. J.*, **11**, 1495 (2005) (b) M. A. Jacobson, I. Keresztes, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4965 (2005)
- 25 D. Margerison, J. P. Newport, *Trans. Faraday Soc.*, **59**, 2058 (1963)
- 26 R. Waack, P. West, *J. Organometal. Chem.*, **5**, 188 (1966)
- 27 L. D. McKeever, R. Waack, M. A. Doran, E. B. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1057 (1969)
- 28 T. Holm, *Act. Chem. Scand.*, **23**, 1829 (1969)
- 29 W. Bauer, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7191 (1989)
- 30 B. L. Lucht, D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.*, **32**, 1035 (1999)
- 31 (a) B. Qu, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9355 (2006) (b) D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 448 (1992)
- 32 K. Bergander, R. He, N. Chandrakumar, O. Eppers, H. Günter, *Tetrahedron*, **50**, 5861 (1994)
- 33 J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1805 (1985)
- 34 J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Elsevier Science: Oxford, 2002, Cap. 1
- 35 J. Zabicky en *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, Eds., John Wiley & Sons: Chichester, 2006, Vol. 1, Cap. 8
- 36 R. D. Little, J. R. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4607 (1978)
- 37 G. Fraenkel, J. M. Geckle, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2869 (1980)
- 38 M. Schlosser, D. Limat, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12342 (1995)
- 39 P. West, R. Waack, J. I. Purmort, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 840 (1970)
- 40 J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich, H. R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1810 (1985)
- 41 A. C. Jones, A.W. Sanders, M. J. Bevan, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 3492 (2007)
- 42 T. Holm, *Acta Chem. Scand. B.*, **32**, 162 (1978)
- 43 E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 1980, Cap. 2
- 44 J. Clayden en *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, Eds., John Wiley & Sons: Chichester, 2004, Part 1, Cap. 10
- 45 D. W. Slocum, B. P. Jennings, *J. Org. Chem.*, **41**, 3653 (1976)
- 46 J. Villieras, C. Bacquet, D. Masure, J. F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, **50**, 67 (1973)
- 47 U. Azzena, L. Pilo, A. Sechi, *Tetrahedron*, **54**, 12389 (1998)
- 48 (a) J. Clayden, *Organolithium: Selectivity for Synthesis*, Elsevier Science: Oxford, 2002, Cap. 2 (b) J. Clayden, *Organolithium: Selectivity for Synthesis*, Elsevier Science: Oxford, 2002, Cap. 8
- 49 A. Streitwieser, Jr., E. Juaristi, L. L. Nebenzahl, *Comprehensive Carbanion Chemistry*; E. Buncl, T. Durst, Eds. Elsevier-Nort Holland: Amsterdam, 1980; parte A, p. 323
- 50 (a) C. D. Ritchie, R. E. Uschold, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2821 (1968) (b) C. D. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6749 (1969)
- 51 F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, **21**, 456 (1988)
- 52 W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7006 (1975)
- 53 A. Streitwieser, D. Z. Wang, M. Stratakis, A. Facchetti, R. Gareyev, A. Abbotto, J. A. Krom, K. V. Kilway, *Can. J. Chem.*, **76**, 765 (1998)
- 54 (a) D. A. Bors, M. J. Kaufman, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6975 (1985) (b) A. Streitwieser, Jr., J. C. Ciula, J. A. Krom, G. Thiele, *J. Org. Chem.*, **56**, 1074 (1991)
- 55 R. R. Fraser, T. S. Mansour, S. Savard, *Can. J. Chem.*, **63**, 3505 (1985)
- 56 J. S. Sawyer, A. Kucerovy, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 842 (1988)
- 57 (a) P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12511 (2002). (b) P. Monje, P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Chem. Eur J.*, **13**, 2277 (2007). (c) P. Monje, M. R. Paleo, L. García-Río, F. J. Sardina, *J. Org. Chem.*, **73**, 7394 (2008)
- 58 W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1998
- 59 J. Barluenga, L. Alonso-Cires, P. J. Campos, G. Asensio, *Synthesis*, 53 (1983)
- 60 J. Barluenga, L. Alonso-Cires, P. J. Campos, G. Asensio, *Synthesis*, 962 (1979)
- 61 S. W. Wright, D. L. Hageman, A. S. Wright, L. D. McClure, *Tetrahedron Letters*, **38**, 7345 (1997)
- 62 G. Hilmersson, O. Davidson, *J. Organomet. Chem.*, **489**, 175 (1995)
- 63 D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3002 (2007)

Tercera Parte

**“Bromación de alquenos en microemulsiones de
AOT/iC₈/H₂O”**

1. INTRODUCCIÓN

La incompatibilidad entre reactivos provocada por sus diferentes solubilidades es un problema general en química. Esto se produce cuando se intenta hacer reaccionar un compuesto orgánico lipofílico soluble en un medio hidrofóbico e insoluble en agua u otros disolventes polares, con una sustancia orgánica muy hidrofílica o con sales inorgánicas que son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Existen diferentes métodos para solucionar el problema de la incompatibilidad como la utilización de mezclas de disolventes, pero el uso de asociaciones organizadas de surfactantes como microemulsiones permiten además de solucionar el problema de la incompatibilidad, compartimentalizar y concentrar los reactivos para aumentar la regioselectividad¹ así como provocar un aumento considerable de la velocidad de reacción.

Con el fin de llevar a cabo una interpretación cuantitativa de la influencia de las microemulsiones sobre la reactividad, se ha ideado un modelo basado en el formalismo de la pseudofase. Según este modelo las microemulsiones se dividen en tres regiones: agua, compuesto orgánico e interfase con una película de tensioactivo delimitando la frontera entre la fase orgánica y la acuosa. Cada región es tratada como una fase separada, de tal modo que el reparto de los reactivos entre estas regiones viene determinado por la energía libre de transferencia entre las pseudofases. Se asume que la velocidad de transferencia de dichos reactivos es mucho más rápida que la

constante de velocidad observada en la reacción. La distribución de los reactivos se describirá siempre a través de una constante de equilibrio a lo largo del transcurso de la reacción.

La bromación electrófila de compuestos etilénicos se presenta como un mecanismo en tres pasos, en el que el paso determinante es la formación del ión bromonio y donde el disolvente juega un papel fundamental en la hidratación del intermedio de reacción.

De este modo, el empleo de sistemas microheterogéneos, como las microemulsiones permiten controlar la regioselectividad del producto, dependiente de la cantidad de agua presente en la microemulsión para dar lugar a bromoalcanos o bromohidrinas.

En el presente trabajo nos hemos centrado en el comportamiento del bromo en microemulsiones w/o de AOT/iC₈/H₂O.

Elegimos estas microemulsiones por dos razones principales, en primer lugar, presentan una zona amplia de estabilidad en el diagrama de fases, y en segundo lugar por ser un sistema relativamente sencillo en el que no es necesario la adición de un cotensioactivo para estabilizar la microemulsión.

2. INFORME BIBLIOGRÁFICO

2.1 SURFACTANTES

Los surfactantes son moléculas anfifílicas, es decir, constituidas por dos partes, una hidrofílica (el grupo de cabeza) y otra hidrofóbica (la cadena alquílica).

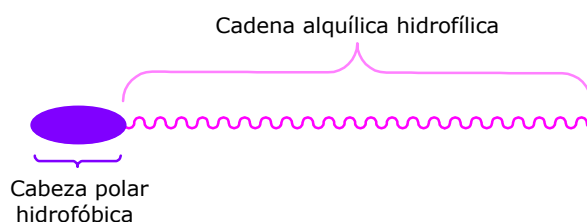


Figura 2.1. Representación esquemática de las partes de un surfactante.

Estas sustancias son clasificadas comúnmente dependiendo de la naturaleza del grupo de cabeza polar. Según este criterio podemos dividir los surfactantes en:

- a) Aniónicos: La cabeza polar está formada por grupos carboxilato, sulfato, sulfonato o fosfato. Son muy sensibles a la concentración de sales en disolución y en general incompatibles con surfactantes catiónicos. Son los más utilizados debido a su bajo coste.
- b) Catiónicos: La gran mayoría de los surfactantes catiónicos contienen un átomo de nitrógeno donde se sitúa la carga positiva, es decir, aminas protonadas y sales de amonio cuaternarias. Son más costosos, no son buenos detergentes y son, en general, incompatibles con los

surfactantes aniónicos. A pesar de ello, debido a su tendencia a la adsorción sobre diversas superficies, son adecuados como agentes anticorrosivos, antiestáticos, suavizantes, etc. y debido a sus propiedades bactericidas se usan como desinfectantes o esterilizantes.

- c) Zwitteriónicos: El grupo de cabeza de este tipo de surfactante contiene dos grupos cargados con cargas de signo opuesto. Son compatibles con otros tipos de surfactante y aunque no son sensibles a la concentración salina sí lo son a las variaciones de pH.
- d) No iónicos: Generalmente poseen un grupo polar de polihidroxilo o poliéster. Este tipo de surfactante es compatible con los otros tipos, lo que lo hace adecuado para formulaciones complejas. No es sensible a la adición de electrolitos aunque sí presenta una alta sensibilidad a variaciones de temperatura.

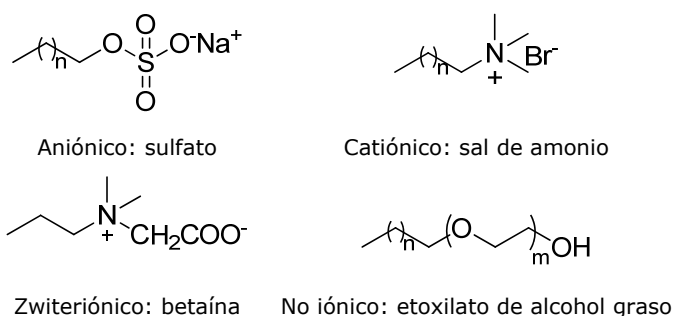


Figura 2.2. Ejemplos del grupo de cabeza para los distintos tipos de surfactantes.

Los surfactantes a concentraciones bajas son monómeros mientras que a altas concentraciones forman agregados gobernados principalmente por las interacciones hidrofóbicas, de tal modo, que a partir del parámetro de empaquetamiento crítico podemos saber la estructura de los agregados.

$$p = \frac{v}{a_0 l_c} \quad \begin{array}{l} v = \text{volumen de la parte hidrofóbica} \\ a_0 = \text{área efectiva del grupo de cabeza} \\ l_c = \text{longitud efectiva máxima de la cadena hidrocarbonatada} \end{array}$$

[2.1]²

De esta forma cuando $P < 1/3$, se forman micelas esféricas características de surfactantes con grupos de cabeza voluminosos. Cuando

$1/3 < P < 1/2$ se forman micelas alargadas características de surfactantes iónicos en presencia de electrolitos y no iónicos con grupos de cabeza de tamaño intermedio. Cuando $P \sim 1$, es decir, la cabeza y la cola son de tamaño similar, se pueden formar bicapas abiertas o cerradas (vesículas). Cuando $P > 1$, se forman micelas inversas (microemulsiones) características de surfactantes de doble cola, como el AOT y no iónicos de cabeza pequeña.

El empaquetamiento, P , depende de factores como la adición de sales y moléculas orgánicas, presencia de cosurfactantes y la temperatura.

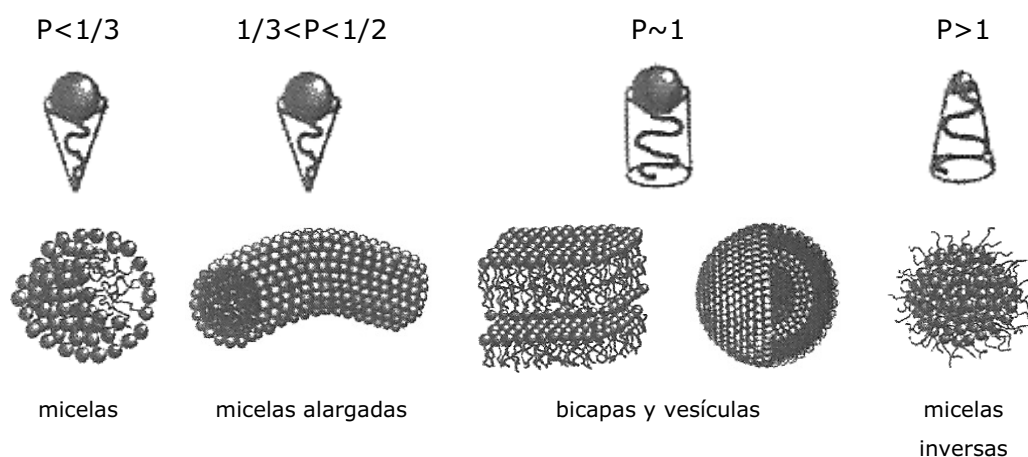


Figura 2.3. Representación esquemática de la agregación de surfactantes.³

La concentración a partir de la cual empiezan a formarse los agregados se denomina concentración micelar crítica, cmc. La determinación de la cmc se realiza fácilmente mediante el seguimiento de una determinada propiedad, conductividad, tensión superficial, difusión libre o concentración de surfactante.⁴ Estas propiedades muestran una variación brusca cuando se alcanza la cmc. Esta variación se puede observar fácilmente en la representación de una propiedad física frente a la concentración.

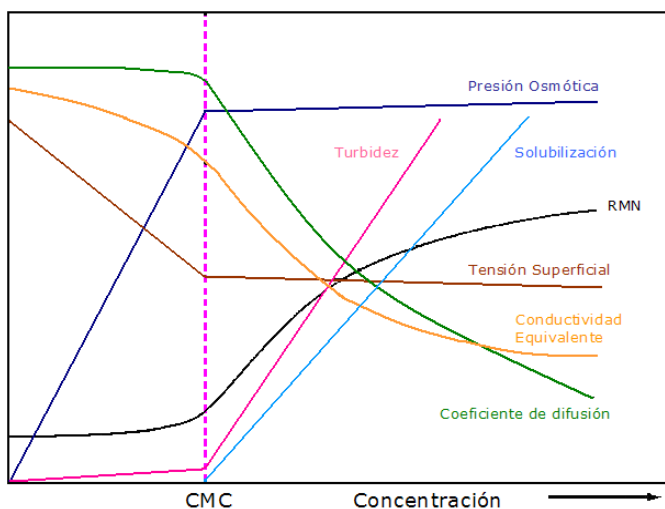


Figura 2.4. Variación de las propiedades fisicoquímicas de los surfactantes con la concentración.

Generalmente la cmc de surfactantes no iónicos es mucho menor que la de los surfactantes iónicos debido a la ausencia de repulsiones electrostáticas. Pero de nuevo la cmc puede variar si se modifica la longitud de la cadena carbonatada por la incorporación de dobles enlaces, grupos aromáticos polares, la temperatura o la adición de cosolutos.

2.2 MICROEMULSIONES

El término microemulsión fue introducido por primera vez por el químico inglés S.H. Schulman en 1943, al describir la transición desde una mezcla rica en aceite a una mezcla rica en agua.^{5,6}

Las microemulsiones son mezclas termodinámicamente estables de dos líquidos inmiscibles como agua y aceite, estabilizadas por la presencia de un tensioactivo como surfactante. Esta definición es independiente de que se añadan otros componentes al sistema (sales, cotensioactivos, etc).

Cuando la cantidad de surfactante empleado no es suficiente para que la microemulsión se forme en toda la disolución pueden formarse sistemas de dos o tres fases en los que la microemulsión está en equilibrio con una fase orgánica, una fase acuosa o ambas, dando lugar a sistemas Winsor⁷ I, II y III respectivamente. Cuando la microemulsión se caracteriza por formarse en

toda la disolución con una fase isotrópica única, se denomina Winsor IV (a este tipo corresponden las utilizadas en este trabajo).

La transición entre distintos tipos de sistemas Winsor pueden conseguirse variando la temperatura cuando la microemulsión está formada por un surfactante no iónico, o bien variando la concentración de sales, cosurfactante o alcohol cuando la microemulsión está formada por un surfactante iónico.

Una de las microemulsiones más estudiadas es la que forma el surfactante AOT (bis(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico). Estas microemulsiones se forman en disolventes no polares y pueden solubilizar agua en estructuras organizadas formadas por gotas de agua rodeadas por cabezas polares del surfactante dirigiendo la cola hidrofóbica al disolvente no polar.

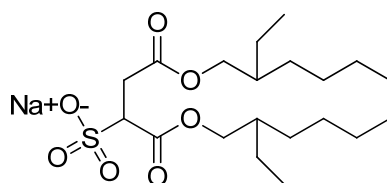


Figura 2.5. Molécula de AOT.

2.2.1. ESTRUCTURA DE LAS MICROEMULSIONES

En aquellas microemulsiones que contienen cantidades abundantes de compuesto orgánico o agua, el medio disperso puede formar gotas esféricas dando lugar a microemulsiones de agua en compuesto orgánico (w/o) o a microemulsiones de componente orgánico en agua (o/w).

En todas ellas se distinguen 3 compartimentos:

- fase dispersa
- interfase
- fase continua

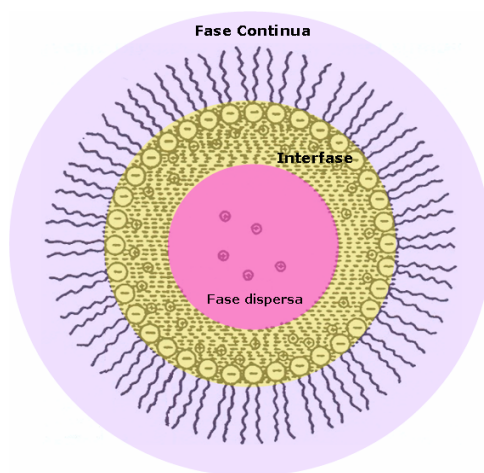


Figura 2.6. Representación esquemática de las distintas pseudofases que podemos encontrar en una microemulsión.

Se han propuesto varios modelos para explicar la estructura de las pseudofases de las microemulsiones. Entre ellos cabe destacar el *modelo de gotas*⁶ que permite explicar muchos hechos experimentales, fundamentalmente en el rango de las bajas concentraciones de agua o compuesto orgánico. Sin embargo, son necesarios otros modelos cuando el compuesto orgánico y el agua se encuentran en cantidades comparables.⁸

Según el *modelo de gotas*, la fase dispersa está formada por gotas esféricas, idénticas y dispersas, cada una de las cuales estará rodeada por una película de moléculas de tensioactivo. Cuando la fracción en volumen de la fase dispersa es pequeña, los experimentos de dispersión de neutrones y Rayos X han probado la validez del modelo.^{9,10}

Supongamos una microemulsión w/o, el tamaño de las gotas de agua se describe mediante el parámetro W que viene dado por el coeficiente entre la concentración molar del agua y el surfactante. En este caso, si W es constante, la composición de la fase dispersa permanecerá invariable.¹¹

$$W = \frac{[\text{H}_2\text{O}]}{[\text{surfactante}]} \quad [2.2]$$

Como consecuencia de la aplicación del *modelo de gotas*, se puede suponer que al diluir una microemulsión, la fracción en volumen de las gotas cambia pero el tamaño se mantiene constante. Por tanto, la forma y la

agregación sólo dependen de la relación entre la concentración de agua y surfactante.

La formación de microemulsiones a menudo requiere un cotensioactivo, que puede ser un alcohol de cadena corta o moléculas orgánicas polares, que se distribuyen entre la fase dispersa y la fase continua. Pasamos a tener un sistema cuaternario formado por agua, tensioactivo, cotensioactivo y compuesto orgánico. El efecto del cotensioactivo es aumentar la relación del empaquetamiento (pec), ya que se asocia a colas hidrocarbonatadas aumentando su volumen.

Si el *modelo de gotas* es válido, la curva a lo largo de la cual se produce la separación de las fases a tamaño de gota constante, tiene que ser lineal. Este hecho puede ser comprobado experimentalmente. Cazabat y cols.¹² han comprobado que para altos contenidos de alcanos, es decir, sistemas diluidos, se observan líneas rectas, mientras que en disoluciones concentradas la zona presenta curvatura. El *modelo de gotas* solo será válido por tanto, en la zona lineal, ya que este modelo puede presentar problemas en situaciones concentradas $w/o \sim 1$, en las que puede ser preferible utilizar el *modelo de Talmon y Prager*,⁸ en el cual el agua y el alcano juegan papeles simétricos, de modo que, al variar la cantidad de fase continua cambia el área de la película interfacial.

Realizando medidas de dispersión de neutrones utilizando compuestos deuterados, se encuentra que el tamaño de las gotas depende fundamentalmente de la relación agua/tensioactivo en las microemulsiones w/o y compuesto orgánico/tensioactivo en las o/w , aumentando el tamaño de gota al hacerlo la correspondiente relación.

Las interacciones entre las gotas se vuelven más atractivas en microemulsiones o/w si la salinidad se incrementa, al estar más apantallada la repulsión electrostática entre las gotas. En las microemulsiones w/o , las interacciones se vuelven más atractivas al disminuir la salinidad. Se observa también que el tamaño de la gota aumentaría si la longitud de la cadena del cotensioactivo disminuye.⁶

2.2.2. ESTRUCTURA DEL AGUA EN LAS MICROEMULSIONES

Un aspecto interesante desde el punto de vista cinético de las microemulsiones además de la estructura, es el estado del agua en el interior de la microgota.

Las moléculas de agua no exhiben el mismo comportamiento en medios biológicos que en disolución, de ahí que existan una gran variedad de métodos desarrollados para investigar las propiedades del agua encapsulada. Por ejemplo, en las microemulsiones de AOT las moléculas de agua situadas cerca de la interfase pueden interaccionar con las cabezas aniónicas del surfactante, con los contraiones Na^+ o con otras moléculas de agua, exhibiendo un comportamiento muy diferente al que muestran en disolución.

Maitra¹³ postuló a partir de estudios de RMN de microemulsiones la existencia de tres diferentes estados del agua en la microemulsión: agua enlazada, agua atrapada y agua aparentemente libre. El agua enlazada está formada por aquellas moléculas de agua unidas mediante enlaces de hidrógeno a las cabezas aniónicas del surfactante a través de los contraiones. El agua atrapada está formada por las moléculas de agua situadas en la interfase que no se encuentran unidas a otras moléculas o grupos si no atrapadas entre los grupos polares del surfactante y tiene escasa movilidad. Por último, el agua libre la conforman aquellas moléculas de agua cuyas características son semejantes a las que exhiben las moléculas de agua en disolución. Las moléculas de agua fuertemente enlazadas, presentan desplazamientos químicos de protón desplazados a campos altos y se caracterizan por la existencia de enlaces de hidrógeno, constante dieléctrica efectiva, viscosidad y movilidad muy diferentes del agua convencional. Sin embargo, las moléculas de agua libre presentan desplazamientos de protón a campos bajos, aproximándose a los del agua ordinaria.

En las microemulsiones, muchas propiedades dependen del parámetro W. Estudios de espectroscopia IR muestran que las características vibracionales de los distintos tipos de agua son diferentes por lo que podemos establecer sus fracciones. La cantidad de agua enlazada aumenta al hacerlo W hasta $W=18$, después permanece constante. El agua libre aumenta hasta $W=10$, se mantiene constante en el intervalo $W=10-18$ y luego aumenta

fuertemente. El agua atrapada también aumenta hasta $W=18$ pero más lentamente y luego permanece constante.

Los estudios calorimétricos^{14,15} plantean un modelo donde coexisten tres estados de agua, reforzando el modelo de Maitra. Según los valores de W se establece la siguiente clasificación.

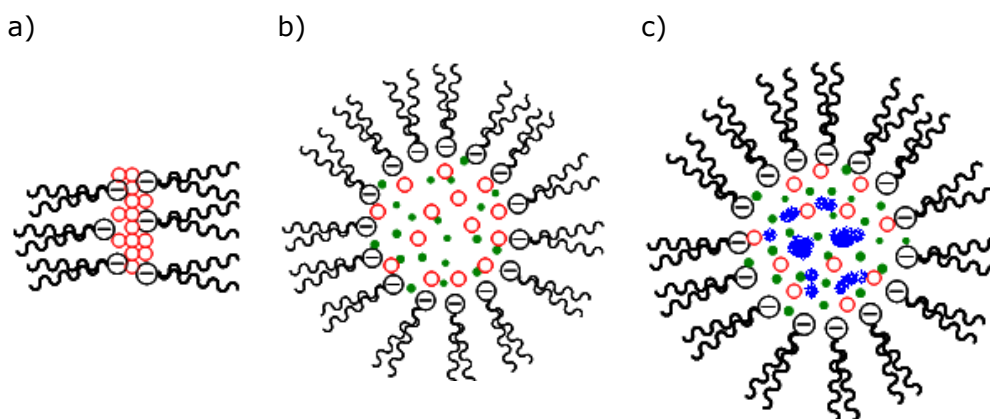


Figura 2.7. Representación esquemática de los estados del agua en función del incremento de W .

Cuando a una disolución no acuosa de AOT le añadimos agua de manera que $W < 2$, las primeras moléculas de agua se adicionan a los grupos aniónicos del AOT y solvatan a los cationes sodio. Forman una estructura rígida donde el disolvente orgánico no puede penetrar. Si introducimos más agua, se produce micelización y el exceso de agua queda atrapada en el interior del núcleo micelar. En este caso, las micelas son pequeñas y no tienen forma esférica.

Un incremento adicional de agua entre $W=4-11$, provoca un cambio estructural en la micela que pasa a tener forma esférica. Se destruyen los pares iónicos grupo de cabeza-contraión solvatado y aparece agua de hidratación.

La posterior adición de agua, para $W > 11$, provoca la existencia de agua libre en la periferia del AOT con propiedades diferentes a las del agua normal.

2.2.3. INFLUENCIA DE LAS MICROEMULSIONES SOBRE LA REACTIVIDAD

Las microemulsiones se utilizan como sistema modelo para estudiar reacciones que tienen lugar en un espacio restringido, como reacciones enzimáticas o catálisis micelar. Actúan como excelentes disolventes tanto de compuestos orgánicos como de sustancias polares y sales inorgánicas, permitiendo así el contacto entre reactivos en una única formulación. Esta capacidad para solubilizar un amplio abanico de sustancias es útil en numerosas aplicaciones.¹⁶ Por ejemplo, se ha comprobado que son reactores útiles para llevar a cabo la descontaminación de agentes químicos de guerra¹⁷ o en la conservación del patrimonio cultural.^{18,19} También para resolver problemas de incompatibilidad entre reactivos, frecuentes en síntesis orgánica preparativa. Por otra parte, la extensa interfase agua-aceite de estos sistemas puede usarse como modelo para inducir regioselectividad.²⁰

A pesar del interés, los estudios que ofrecen un análisis riguroso de la influencia de estos sistemas sobre la reactividad no son muy abundantes, y se centran sobre todo en sistemas w/o, siendo escasos los ejemplos de reacciones en microemulsiones o/w,^{21,22} que pueden ser tratados utilizando modelos tradicionales de la pseudofase y pseudofase con intercambio iónico que se emplean tradicionalmente con micelas directas.

Los primeros estudios sobre reactividad en microemulsiones se deben a Fendler y cols.²³ Fendler estudió la hidratación del ión complejo $\text{Cr}(\text{C}_2\text{O}_4)_3^{3-}$ encontrando un importante incremento de la reactividad del orden de cinco millones más rápida en microemulsiones que en agua "normal", atribuyéndolo al reparto del $\text{Cr}(\text{C}_2\text{O}_4)_3^{3-}$ entre las distintas fases de la microemulsión, así como por la posibilidad de la existencia de enlaces de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del sustrato y el ión amonio de las cabezas polares del tensioactivo, lo que facilitaría el proceso de transferencia protónica. También propuso que este aumento en la reactividad es debida a un incremento de la reactividad del agua, que se encuentra altamente estructurada en el interior de las microemulsiones.

Menguer y cols.²⁴ estudiaron la hidrólisis alcalina de ésteres en microemulsiones AOT/octano/imidazol/agua. Comprobaron que aunque el reparto de los reactivos dentro de las distintas pseudofases no es la etapa limitante de la velocidad de hidrólisis sí se considera como un preequilibrio de importancia.

Estudios más recientes plantean el estudio de multitud de sistemas químicos.

Se han estudiado reacciones entre especies iónicas,²⁵⁻²⁷ cuya aportación más importante en todas ellas es que la constante de velocidad intrínseca de reacción en las microemulsiones es superior a la correspondiente en agua "normal". Esta eficacia del agua de las microemulsiones como medio de reacción puede ser debida a la alta concentración iónica existente en el interior de la gota y, especialmente, a la alta estructuración del agua para pequeños valores de W, lo que conlleva una disminución de su actividad, lo que estaría en confrontación con el resultado obtenido previamente por Fendler.²³

Los estudios sobre reacciones entre especies moleculares en microemulsiones son más escasos, aunque de mayor interés ya que en estos casos el confinamiento de los reactivos es mucho más difícil de conseguir, siendo más difícil asegurar que se encuentran restringidos a una única zona en la microemulsión. Un ejemplo de estos sistemas serían las reacciones enzimáticas estudiadas por Martinek y cols.,²⁸ quienes plantean un tratamiento de los datos cinéticos a través de un modelo que considera que la enzima está concentrada en la fase acuosa. De este modo, solo será activa de cara a las moléculas de sustrato disueltas en la fase acuosa, concluyendo que para reacciones enzimáticas en microemulsiones los sustratos se distribuyen en tres fases y los cambios en la constante de Michaelis y en la especificidad del sustrato, pueden no ser causados por cambios en las verdaderas propiedades catalíticas del enzima si no por efectos del reparto del sustrato entre las distintas fases.

Una explicación cuantitativa de la reactividad fue planteada por Leis y cols.²⁹ en un estudio de la reacción de nitrosación de distintas aminas secundarias por *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (MNTS) en microemulsiones AOT/isooctano/agua. Los resultados obtenidos fueron

interpretados cuantitativamente por medio de un modelo que considera la distribución de la amina entre la fase acuosa, la fase orgánica y la película de surfactante, y la distribución de la MNTS entre el isooctano y la película de AOT, considerando que la reacción tiene lugar exclusivamente en la interfase. El reparto de las aminas depende de su carácter hidrofóbico e influye de forma directa en la variación de la constante de velocidad al variar la composición de la microemulsión.

Este formalismo ha sido testado con diferentes sistemas químicos dando unos resultados satisfactorios para una gran mayoría de ellos, si bien, presentan problemas al predecir el comportamiento en los sistemas en los que la cantidad de agua no es significativa.

2.3 BROMACIÓN DE ALQUENOS

La halogenación de compuestos orgánicos es una reacción básica en química orgánica. El bromo y el cloro se unen fácilmente a los alquenos para dar lugar a 1,2-dihaloalcanos y 1,2-halohidrinas mediante un ataque electrófilo sobre el doble enlace, en una reacción en la que el disolvente juega un papel fundamental³⁰. Este tipo de reacciones han sido estudiadas ampliamente tanto en medios acuosos como en medios orgánicos. Por ejemplo, cada año se sintetizan industrialmente más de siete millones de toneladas de 1,2-diclorometano por adición de Cl_2 a etileno. El producto se utiliza como disolvente y como materia prima en la manufactura del policloruro de vinilo (PVC).

La adición de bromo también se usa como prueba simple y rápida de la insaturación. Una muestra de un compuesto de estructura desconocida se disuelve en tetracloruro de carbono, CCl_4 y se coloca en un tubo de ensayo al cual se agregan varias gotas de Br_2 en CCl_4 . La desaparición inmediata del color rojizo del Br_2 es una prueba positiva de que la muestra es un alqueno.

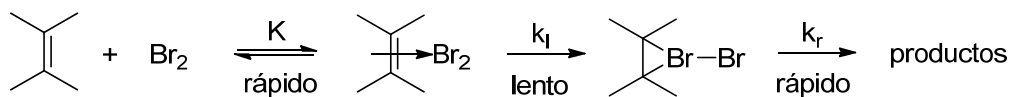
2.3.1. MECANISMO DE LA BROMACIÓN DE ALQUENOS EN DISOLUCIÓN

Esta reacción presenta un mecanismo $\text{Ad}_{\text{E}}\text{C}_1$ ampliamente aceptado.³¹ El mecanismo puede considerarse en una primera aproximación como un proceso sencillo en tres etapas, en el que dependiendo del disolvente tendrá lugar la formación de dibromuros de alquilo o bromohidrinas.

En cualquier caso, el efecto del disolvente y los sustituyentes serán determinantes de la velocidad de reacción. Los valores de ρ y m en la bromación de olefinas han sido interpretados en comparación con los resultados análogos de reacciones solvolíticas que conducen a intermedios iónicos similares.³²

Formación de dibromuros de alquilo

En la primera etapa se produce un equilibrio rápido de formación de un complejo de transferencia de carga bromo-olefina. En la segunda etapa, el enlace Br-Br se polariza, y el par de electrones Π del alqueno ataca al extremo positivo de la molécula de bromo polarizada, desplazando un ión bromuro. Se forma un ión bromonio³³ (que se origina por la superposición de un par de electrones no compartidos del bromo con el orbital Π vacante del carbocatión vecino) como intermedio de la reacción. Ésta será la etapa determinante de la velocidad de reacción. La tercera etapa, rápida, es el ataque del ión bromuro para dar el producto final. (Esquema 2.1).

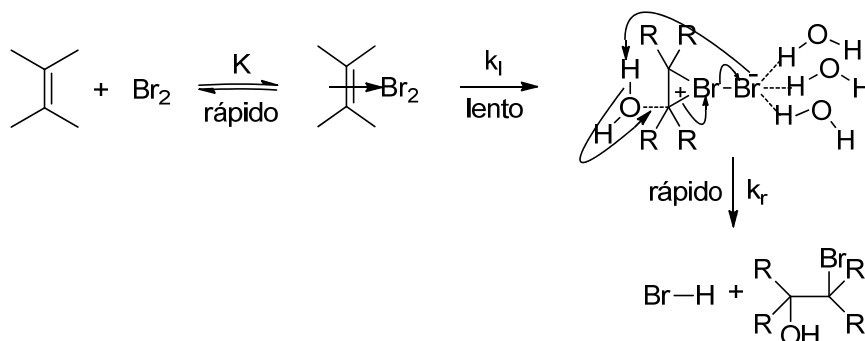


Esquema 2.1

El ión bromonio cíclico intermedio tiene un importante efecto sobre la estereoquímica de la adición. Si el ión bromuro reacciona con el ión cíclico, la reacción es de desplazamiento nucleófilo. Puesto que el Br^- debe acercarse al carbono por la parte posterior del grupo saliente, el resultado neto es una adición anti del Br_2 al doble enlace.

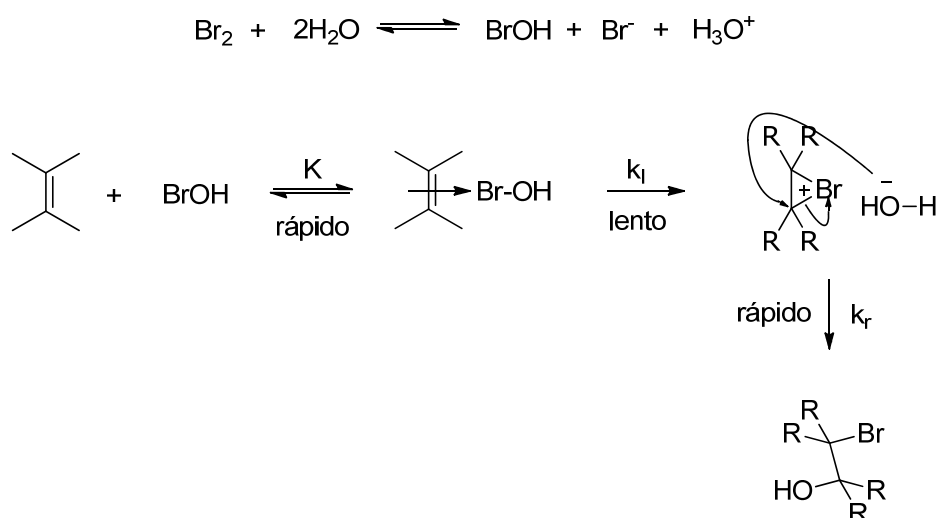
Formación de bromohidrinas

Si la bromación de un alqueno se lleva a cabo en una disolución acuosa (o disolvente protónico), el producto principal de la reacción no es un dibromuro, sino un bromo alcohol, llamado bromohidrina, porque en este caso, las moléculas del disolvente también se convierten en reactivos. El mecanismo es similar al anterior. El primer paso es el mismo que para la adición del bromo y la formación del correspondiente ión bromonio. Sin embargo, en el tercer paso, los dos mecanismos difieren. En la formación de bromohidrina el agua actúa como nucleófilo usando un par de electrones no compartidos para abrir el anillo del ión bromonio y formar un enlace covalente con el carbono. Puesto que el oxígeno cede su par de electrones, en este caso tiene ahora la carga positiva. La pérdida de un protón lleva a la formación de HBr y de la bromohidrina neutra como producto de la adición. (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

Otra posible vía de formación de las bromohidrinas es la presencia en el medio de ácido hipobromoso, que surgiría de un equilibrio entre el bromo y el agua, si bien la constante de equilibrio³⁴ es 5.8×10^{-9} . De nuevo la etapa determinante de la velocidad de reacción es la formación del ión bromonio. El mecanismo de esta reacción se muestra en el esquema 2.3.



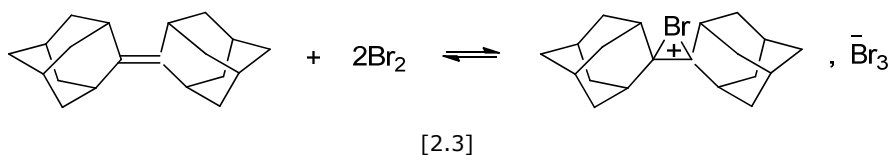
Esquema 2.3

En la práctica pocos alquenos son solubles en agua, por lo que la formación de la bromohidrina a menudo se realiza en un disolvente como el dimetilsulfóxido acuoso (DMSO), usando *N*-bromosuccimida (NBS) como fuente de bromo.

Etapa lenta: formación del ión bromonio

Es importante saber si el intermedio de la reacción se trata de un bromocatión o un bromocarbocatión porque de ello dependerá la estereoquímica y la regioquímica del producto final. Cuando el intermedio es un ión bromonio, la reacción esperada es estereoespecífica pero no regioselectiva, sin embargo, si el intermedio es un bromocatión el producto debería ser el regioselectivo y no es estereoespecífico.

Existen pocas observaciones directas del ión bromonio como intermedio de reacción debido a su inestabilidad. Strating y cols.³⁵ lo aislaron por primera vez en 1969 al seguir la reacción entre el bromo y el adamantileneadamantano en un disolvente no prótico, observando que se trata de un ión bromonio cíclico.



Ya en la década de los 90, cálculos *ab initio* para la bromación del etileno demostraron que el anillo de tres miembros es más estable que el correspondiente 2-bromoetilcatión o el 1-bromoetilcatión,^{36,37} teniendo que superar una barrera energética de 1.5 Kcal/mol entre la forma cíclica y las alifáticas. Además, en la forma cíclica, la carga se encuentra distribuida entre los átomos de carbono y no sobre el bromo.

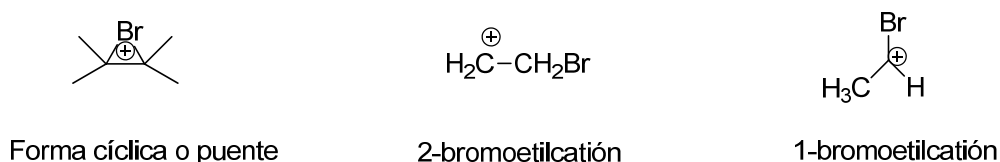
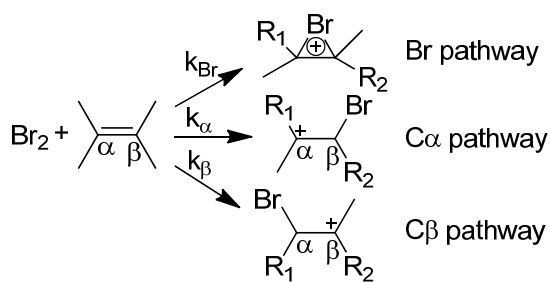


Figura 2.8. Formas de los intermedios iónicos de la bromación.

Del mismo modo se llevaron a cabo estudios cinéticos planteados en base a la existencia de estas tres posibles formas como intermedios de la reacción (esquema 2.4), donde la constante de velocidad es el resultado de la suma de las tres posibles vías.



Esquema 2.4

La presencia de dos sustituyentes R_1 y R_2 deben tener efectos similares para el caso del ión bromonio, mientras que para el α y β -carbocatión, los efectos de R_1 y R_2 serán distintos.

Bienvenue-Göetz y Dubois³⁸ midieron el efecto cinético de diferentes grupos sustituyentes no conjugados sobre metiletilenos. Encontraron que el efecto cinético del sustituyente no depende ni del número ni de la posición de

los grupos metilo sobre el doble enlace y mostraron, en todos los casos, que el intermedio de la reacción es el ión bromonio cíclico.

Estudios cinéticos posteriores³⁹ sobre penteno, *trans*-2-penteno y 2-*t*-butil-3-metil-1-buteno, confirmaron este mecanismo y, por tanto, para alquenos con sustituyentes no conjugados asumimos que el intermedio formado es un ión cíclico independiente de los sustituyentes de la olefina.

Cuando tenemos etilenos con anillos aromáticos, en donde el grupo arílico puede ser conjugado y desarrollarse carga positiva, puede darse un ión bromonio o bromocarboaniones dependiendo del efecto inductivo de los sustituyentes.^{40,41} En estos casos las tres vías pueden competir, lo que implica una relación estructura-reactividad representada gráficamente por una curva. La tabla 2.1 y la figura 2.9 muestran los resultados obtenidos por Ruasse y Dubois^{43,44} de la constante de velocidad para la bromación de estilbenos en metanol, teniendo en cuenta el efecto inductivo de los sustituyentes y la contribución de cada vía de acuerdo con el esquema 2.4.

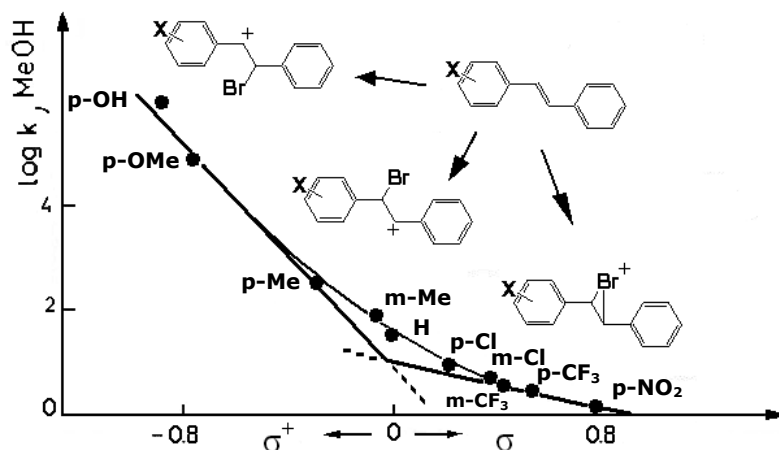


Figura 2.9. Relación reactividad-estructura para la reacción de bromación de estilbenos obtenidos por Ruasse y Dubois.⁴³

Tabla 2.1. Constantes de velocidad para la bromación de *trans*-estilbenos monosustituídos a 25 °C.

<i>trans</i> -estilbenos	$k/M^{-1}min^{-1}$
<i>p</i> -OH	8.5×10^5
<i>p</i> -OMe	7.8×10^4
<i>p</i> -Me	2.9×10^2
<i>m</i> -Me	63
H	33
<i>p</i> -Cl	7.8
<i>m</i> -Cl	5.2
<i>m</i> -CF ₃	3.4
<i>p</i> -CF ₃	2.5
<i>p</i> -NO ₂	1.0

La tabla 2.2 y la figura 2.10 muestran los resultados obtenidos por Ruasse⁴² de la constante de velocidad para la bromación de estirenos en metanol, teniendo en cuenta el efecto inductivo de los sustituyentes y la contribución de cada vía de acuerdo con el esquema 2.6.

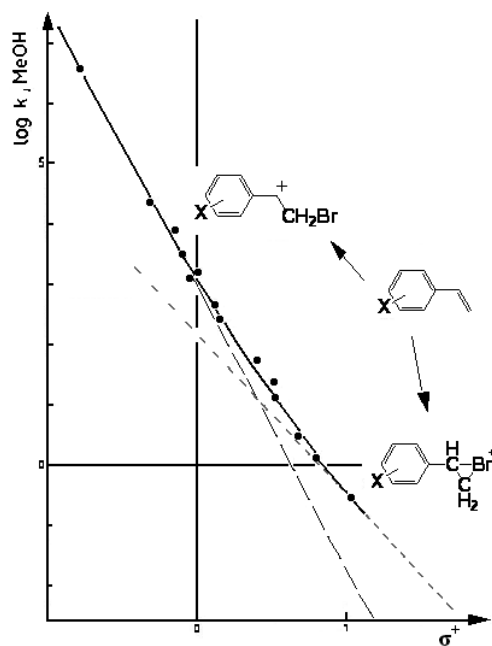


Figura 2.10. Relación reactividad-estructura para la reacción de bromación de estirenos obtenidos por Ruasse.³²

Tabla 2.2. Constantes de velocidad para la bromación de estirenos a 25 °C.

Estirenos	k/M ⁻¹ min ⁻¹
4-OMe	3.3x10 ⁶
4-Me	2.0x10 ⁴
3,4-C ₄ H ₄	7.6x10 ³
3-Me	3.3x10 ³
4-F	1.5x10 ³
H	1.5x10 ³
4-Cl	3.8x10 ²
4-Br	2.5x10 ²
3-Cl	4.8x10 ¹
3,4-Cl	19.1
3-CF ₃	11.8
3-NO ₂	2.8
4-NO ₂	1.2
3,5-(CF ₃)	0.2

2.3.2. INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES DE LA OLEFINA Y DEL MEDIO SOBRE LA VELOCIDAD DE REACCIÓN

(a) Efectos de los sustituyentes

Ya en la década de los 60 se determinó el efecto polar que los sustituyentes tienen sobre la reacción de bromación en etanol. El valor de la constante para estos efectos, ρ^* , se calculó en primer lugar de acuerdo con la ecuación de Taft (ecuación 2.4), en la que se pone de manifiesto el efecto aditivo de los sustituyentes.

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right) = \rho^* \sum \sigma^* \quad [2.4]$$

Se estimó un valor de $\rho^* = -3.22$, para una serie de 22 alquenos sustituidos por uno, dos o tres grupos alquilo lineales.⁴⁶

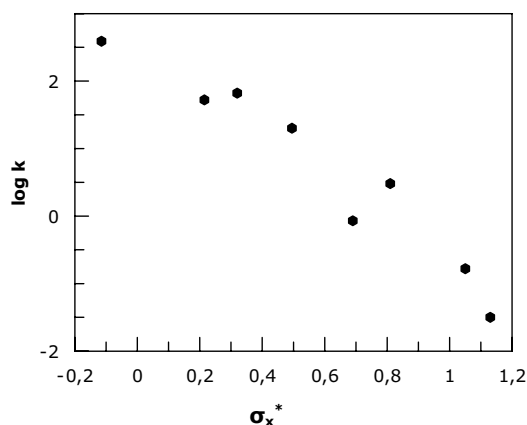
Más tarde se tuvo en cuenta el efecto estérico de los sustituyentes y se incluyó en la ecuación anterior, dando como resultado la ecuación 2.5.

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right) = \rho^* \sum \sigma^* + \delta \sum E_s \quad [2.5]$$

Dubois y Bienvenue⁴⁷ obtuvieron un valor de $\rho^* = -3.10$ para una serie de olefinas con sustituyentes poco voluminosos (Tabla 2.3). Se estableció entonces que para este tipo de sustituyentes los efectos polares eran mucho más importantes que los estéricos.

Tabla 2.3. Efecto de grupos alquilo sobre la reacción de bromación en metanol⁴⁷ del $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{X}$ a 25 °C, ($\text{k}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$).

X	σ_x^*	$(E_s)_x$	Log k
n-Pr	-0.115	-0,36	2.59
CH ₂ OH	+0.32		1.82
CH ₂ Ph	+0.215	-0.38	1.72
CH ₂ OEt	+0.495	-0.19	1.30
CH ₂ OPh	+0.81	-0.33	0.48
CH ₂ OCOMe	+0.69		-0.07
CH ₂ Cl	+0.105	-0.24	-0.78
CH ₂ CN	+1.13		-1.50



Gráfica 2.1. Representación gráfica de los datos de la tabla 2.3.

El valor de ρ^* determinado en metanol es también válido para una gran variedad de disolventes próticos. Se establecieron correlaciones lineales entre las velocidades de reacción para alquenos con sustituyentes pocos voluminosos en metanol y en agua pura,⁴⁸ mezclas metanol-agua,⁴⁹ ácido acético³⁸ y tetracloroetano.⁵⁰

$$\log k_{\text{MeOH}(70\%)} = 0.90 \log k_{\text{MeOH}} + 2.6 \quad [2.6]$$

$$\log k_{\text{H}_2\text{O}} = 1.08 \log k_{\text{MeOH}} + 4.3 \quad [2.7]$$

$$\log k_{\text{AcOH}} = 0.99 \log k_{\text{MeOH}} - 1.4 \quad [2.8]$$

$$\log k_{\text{Tetracloroetano}} = 1.32 \log k_{\text{MeOH}} + 0.51 \quad [2.9]$$

Cuando los grupos sustituyentes son muy voluminosos, los efectos sobre la velocidad de reacción son más difíciles de describir cuantitativamente, pero cualitativamente hablando, los efectos estéricos ralentizan la reacción. En la figura 2.11, se muestra este efecto. Podemos ver como el parámetro I (que representa la relación entre la constante de

velocidad cuando el sustituyente metilo es reemplazado por otro R, más voluminoso) disminuye al aumentar el impedimento estérico. Además, observamos el mismo comportamiento si aumentamos el número de sustituyentes sobre el alqueno.

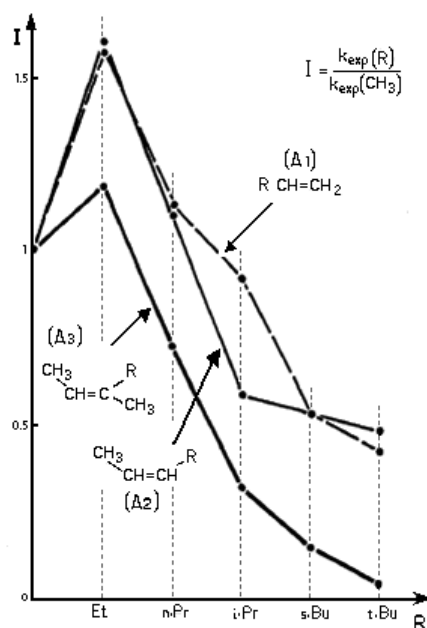


Figura 2.11. Efecto de los grupos alquilo en la reacción de bromación para los alquenos A_1 , A_2 y A_3 .

Los sustituyentes pueden llegar incluso a modificar el mecanismo de la bromación por inhibición de la nucleofilia del disolvente polar. El efecto más famoso de la inhibición estérica, es la bromación del adamantileneadamantano en tetracloruro de carbono.⁵³ El bromuro se añade al alqueno para dar lugar al ión bromonio, pero la reacción se para ahí.

Cuando los sustituyentes tienen anillos aromáticos, ya hemos mencionado que el intermedio de la reacción puede variar pudiendo ser un bromocación o bien un bromocarboación, lo cual se transforma en dependencia directa de la constante de velocidad observada. En estos casos además de los factores citados hay que sumar los efectos de la resonancia.

(b) Efectos del disolvente

Es aceptado desde hace tiempo, que la bromación electrófila de compuestos etilénicos a través de iones bromonio es imposible, o al menos extremadamente difícil en fase gas. La constante de velocidad calculada para la bromación del etileno⁵⁴ en fase gas sería de $10^{-32} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, sin embargo, la bromación de olefinas en disolución es una reacción extremadamente rápida. La constante de velocidad para la bromación de etileno en agua es $4 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ a 25 °C.⁴⁸ Esta gran diferencia de reactividades entre las reacciones en disolución y en fase gas es debido al hecho de que la solvatación es la principal fuerza motriz de la bromación.

El disolvente no solamente es esencial para que la reacción ocurra, sino que también las velocidades de bromación son muy sensibles a su naturaleza. En disolventes no próticos la constante de velocidad de bromación del ciclohexeno⁵⁵ se incrementa por un factor de 10^5 al pasar de tetracloruro de carbono a 1,2-dicloroetano. En disolventes próticos la velocidad también depende del medio. Por ejemplo, la constante de bromación del 1-penteno se incrementa por un factor de 10^6 cuando el disolvente varía de ácido acético a agua.⁵⁶

Este incremento de la velocidad no se ve afectado por la estructura de la olefina. El hecho de que los efectos cinéticos del disolvente sobre la bromación no sean muy sensibles a los sustituyentes es también sugerido por las pendientes próximas a la unidad de varias correlaciones entre las reactividades de varios alquenos en diferentes disolventes como se indicó en el apartado anterior.

Cuando es posible la resonancia entre el doble enlace y un anillo aromático, la dependencia de la reactividad con el disolvente se atenúa. La mayor atenuación ha sido encontrada en el caso de los éteres enólicos alifáticos, cuyas velocidades apenas cambian de etanol a agua.⁴⁸ Estas atenuaciones han sido atribuidas a estados de transición débilmente cargados en la reacción de olefinas conjugadas.

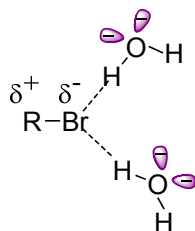


Figura 2.12. Representación de la solvolisis heterolítica.

El papel crucial del disolvente en las reacciones de bromación presenta muchas analogías con los procesos de solvolisis heterolítica (figura 2.12), donde los estados de transición altamente cargados están más estabilizados que los estados fundamentales. Los iones bromuro están fuertemente solvatados por disolventes próticos y, de este modo, el disolvente puede proporcionar la asistencia electrófila para la expulsión del bromuro saliente. Este hecho ha sido mostrado por los efectos isotópicos del disolvente que han sido medidos en metanol³⁹, etanol y ácido acético⁵¹ para varios alquenos. Estos efectos son muy altos y no dependen de la estructura del alqueno o su reactividad (próximos a su valor máximo teórico, 1.35 en metanol y 1.27 en etanol).⁵⁷

A continuación las figuras 2.13 y 2.14 muestran los posibles intermedios de reacción en la bromación de alquenos. La figura de la izquierda corresponde con la solvatación cuando el intermedio es un ión bromonio y, el de la derecha cuando el intermedio es un bromocarbocatión.

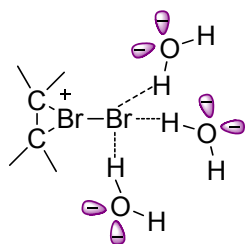


Figura 2.13. Solvatación electrófila del ión bromonio.

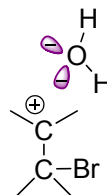


Figura 2.14. Solvatación nucleófila del bromocarbocatión.

También se ha encontrado asistencia nucleófila del disolvente al desarrollo de carga positiva en el estado de transición en la bromación de algunos alquenos.³⁸ La asistencia nucleófila se presenta únicamente para

alquenos no impedidos estéricamente, donde la aproximación del disolvente a la parte carbocatiónica del estado de transición no está impedida. Así mismo, la presencia de grupos arilo que pueden deslocalizar la carga positiva dificulta la asistencia nucleófila del disolvente, que puede ser incluso anulada. La contribución de esta solvatación nucleófila de los estados de transición a las velocidades de bromación no es muy importante, incrementando las velocidades por un factor menor de 10.

2.3.3. BROMACIÓN DE ALQUENOS EN MICROEMULSIONES

Se puede apreciar en los distintos mecanismos propuestos anteriormente que el disolvente juega un papel primordial en las reacciones de bromación. En disolventes próticos tendremos una preponderancia de la bromohidrina, mientras que en los disolventes apróticos tendremos una producción mayoritaria de dibromo de alcano. Por ello, es esencial conocer las propiedades químicas del agua que se encuentra encapsulada dentro de la microgota.

El empleo de sistemas heterogéneos como las microemulsiones como controladores de la regioselectividad de las reacciones de bromación, ha sido puesto de manifiesto por Ruasse y cols.,⁵⁸ demostrando que la reacción ocurre en microemulsiones water-in-oil (w/o) de AOT/isooctano/agua, en las que se encuentra que con $W > 12$ el complejo de transferencia de carga desaparece y vuelve a aparecer añadiendo más ión bromuro. Este hecho se conoce como desactivación por hidratación, en el cual existe una competencia entre el AOT-agua y AOT-bromo. Igualmente se encuentra una dependencia entre el porcentaje de los dos productos (dibromoalcano y bromoalcohol) dependiente de la cantidad de agua presente en la microemulsión. Además, el porcentaje de dibromoalcano desciende al incrementarse el porcentaje de agua.

El modelo cinético de la pseudofase permite explicar de un modo satisfactorio la reactividad en microemulsiones. El modelo fue aplicado con éxito para la interpretación de la reacción de nitrosación de varias aminas secundarias por la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (MNTS), y ha sido

extendido a sistemas en los que la reacción puede ocurrir en más de una de las pseudofases en las que el modelo "divide" a la microemulsión.

Nosotros pretendemos aplicar el modelo de la pseudofase a sistemas en los que se producen reacciones de bromación de alquenos.

3. MÉTODO EXPERIMENTAL

En este capítulo se resumen los aspectos más relevantes concernientes a la forma en que se llevó a cabo el estudio experimental que constituye esta parte, haciéndose referencia a la preparación y caracterización de los reactivos, disoluciones y descripción de los equipos instrumentales utilizados.

3.1 REACTIVOS

3.1.1. REACTIVOS COMERCIALES

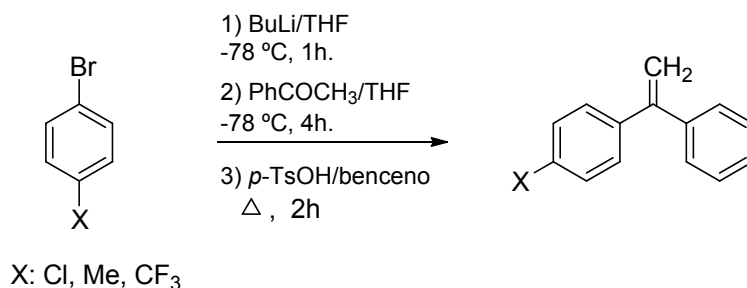
Se utilizaron los reactivos comerciales con mayor pureza disponibles.

- Bis(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico (AOT)-(Aldrich). Antes de su utilización se secó en un pistolete conectado a vacío a una temperatura de 30 °C durante 48 h en presencia de P_2O_5 .

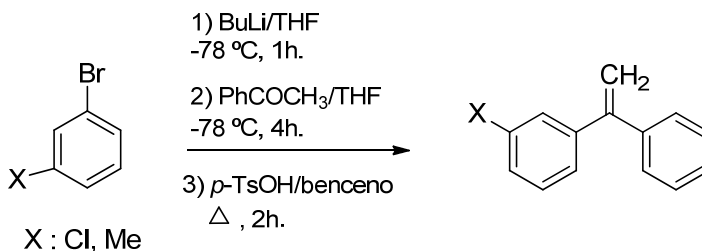
Los siguientes reactivos fueron utilizados directamente sin ningún tipo de tratamiento previo: alcohol alílico, bromo, bromuro potásico, 1,1-difeniletileno, *trans*-2-octeno (suministrados por Aldrich); y 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, (suministrado por Genzyme Pharmaceuticals).

3.1.2. SÍNTESIS DE DIFENILETILENOS SUSTITUIDOS

Todos los difeniletilenos sustituidos utilizados en este trabajo fueron preparados mediante el mismo método descrito más abajo para el *p*-metoxi-(1,1-difeniletileno) partiendo de los correspondientes bromobencenos sustituidos.



[3.1]



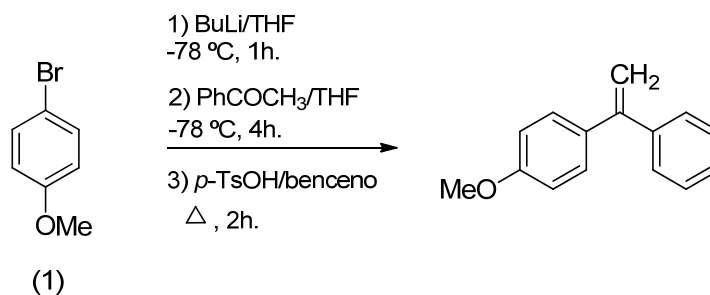
[3.2]

Los bromobencenos de partida son comerciales (Aldrich) y utilizamos los de mayor pureza disponible.

- Síntesis del *p*-metoxi-(1,1-difeniletileno)

Se preparó una disolución de 1-bromo-4-metoxibenceno (1) (8.0 g, 0.043 mol) en tetrahidrofurano seco (250 mL), se enfrió bajo atmósfera de argón a una temperatura de -78 °C y añadió butillitio (19.5 mL, 0.0449 mol), previamente valorado con ácido difenilacético seco. La mezcla resultante se agitó durante una hora y se añadió una disolución de acetofenona, PhCOCH₃ (3.64 mL, 0.043 mmol) en THF (10 mL). Esta mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas y finalmente se anadió ácido acético, AcOH (3 mL, 0.052

mol). A temperatura ambiente, y una vez retirada la atmósfera protectora, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato al 5% NaHCO₃ y EtOAc. Se separaron las dos fases, la orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro), filtró y concentró. El residuo se purificó a través de una columna corta de SiO₂, usando hexano como eluyente.



[3.3]

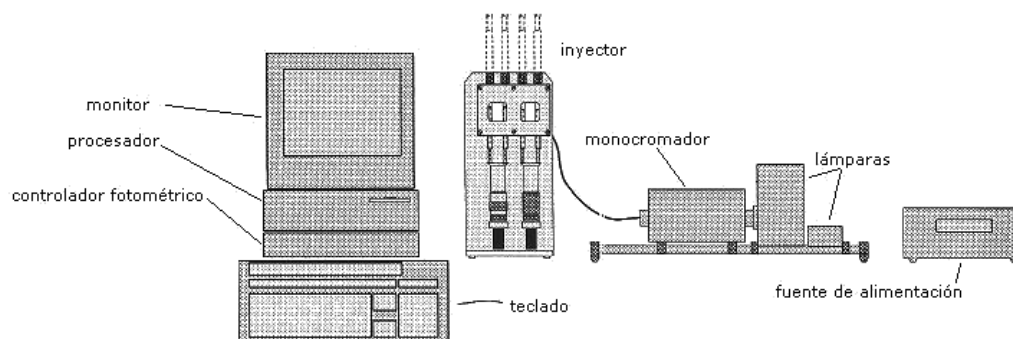
El alcohol obtenido se disolvió en benceno (125 mL) y se añadió ácido *p*-toluensulfónico (0.8 g, 4,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa de bicarbonato. Se separaron las dos fases, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro), filtró y concentró. El producto se recrystalizó a partir de *i*PrOH.

3.2. PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES DE REACCIÓN

La reacción por el sistema Br₂/Br₃⁻ se estudió empleando la siguiente metodología. Por un lado se preparó una disolución de Br₂ (0.1M) en CCl₄ y por otro la microemulsión. A esta última se le añadió una disolución acuosa de NaBr (0.1M), de modo que la concentración de NaBr en la gota se mantuvo constante, y unas gotas de disolución de bromo con el objeto de conseguir una presaturación de Br₂, dada la existencia de una impureza en el AOT que consume bromo. Esta mezcla se dividió en dos partes. A una de ellas se le añadió más disolución de bromo y a la otra olefina.

3.3. INSTRUMENTACIÓN

Las medidas espectrofotométricas fueron realizadas en un espectrofotómetro de flujo detenido Biosequential DX-17MW ASVD Applied Photophysics, de mezclado vertical y cuya célula de mezclado se mantiene constante a 25 °C mediante flujo de agua proveniente de un termostato modelo Corola WK 100 que garantiza una constancia de la temperatura en un intervalo de 25 ± 0.1 °C.



Fotografía 3.1. Representación de un espectrofotómetro de flujo detenido.

3.4. MÉTODO DE ANÁLISIS CINÉTICO

Para el análisis de los datos cinéticos se empleó el método de integración siguiendo la reacción durante al menos tres tiempos de vida media y trabajando en condiciones de pseudo orden uno, donde uno de los reactivos se mantiene en defecto respecto al otro ($[A]$ al menos 10 veces superior a $[B]$). Aplicando un método de aislamiento, se determinó el orden de reacción con respecto al reactivo en defecto. Los resultados de absorbancia-tiempo se ajustaron perfectamente a la ecuación de orden uno:

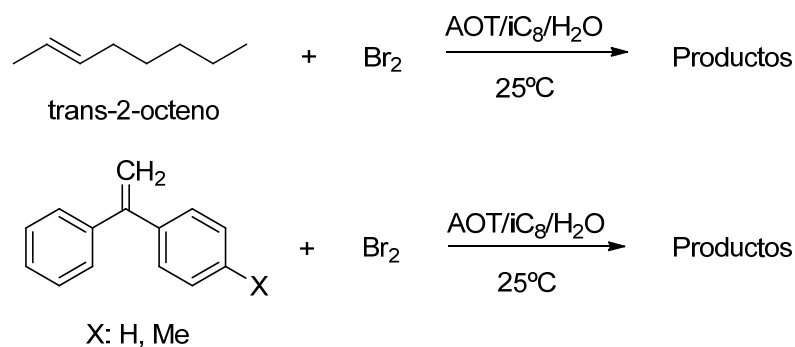
$$\frac{\ln(A_{\infty} - A_t)}{\ln(A_{\infty} - A_0)} = -k_{\text{obs}}t \quad [3.4]$$

donde A_{∞} , A_t y A_0 representan la absorbancia a tiempo infinito, a un tiempo t y a tiempo cero respectivamente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. REACCIÓN DE BROMACIÓN DE ALQUENOS

En este apartado mostramos los resultados obtenidos al estudiar la reacción de bromación por el sistema $\text{Br}_2/\text{Br}_3^-$ del *trans*-2-octeno, difeniletileno y 4-Me-difeniletileno en microemulsiones de AOT/*i*C₈/H₂O.



Esquema 4.1

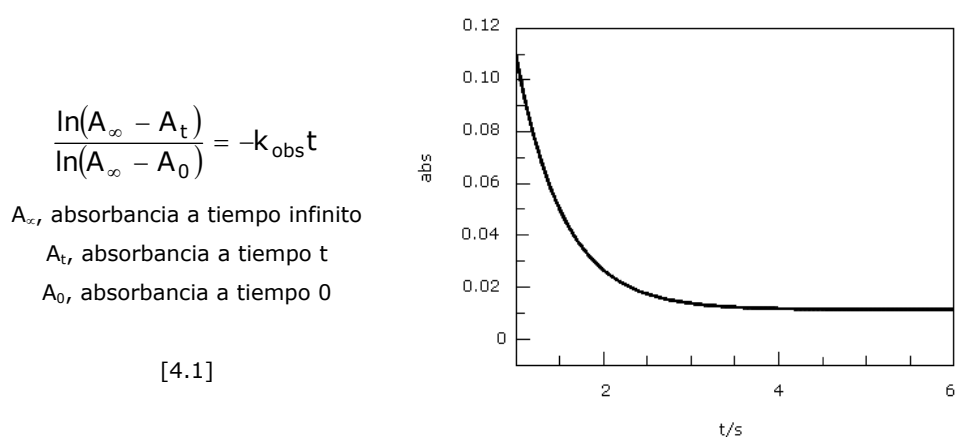
Las reacciones se estudiaron siguiendo la desaparición de la banda de Br_3^- a 415 nm. mediante un espectrofotómetro Stopped-Flow, cuya mezcla de celda mantuvimos a temperatura constante de 25 ± 0.1 °C.

Las condiciones utilizadas fueron de pseudo primer orden asegurando que la concentración de Br_2 es 10 veces inferior a la de la olefina.

Para estudiar la influencia de la composición de la microemulsión sobre la velocidad de reacción de bromación de las olefinas, realizamos series de experimentos en los que variamos la concentración de olefina en cada composición de la microemulsión para determinar el valor de la constante

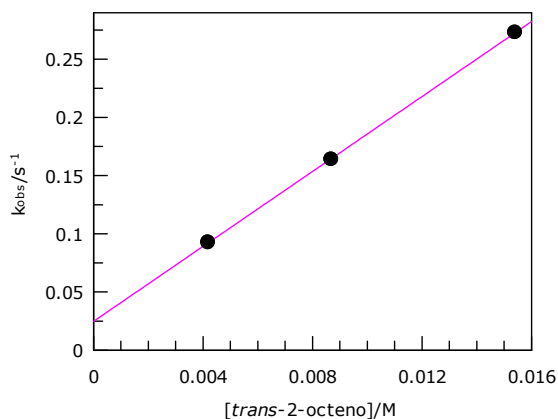
bimolecular aparente. La composición la modificamos de manera que la concentración de AOT varía entre 0.10-0.60M, la relación molar $W=[H_2O]/[AOT]$ varía entre 2.2-19.4 y la relación molar $Z=[iC_8]/[H_2O]$ entre 5.53-57.88.

Los datos absorbancia/tiempo se ajustan a la ecuación integrada de primer orden como muestra la gráfica 4.1.

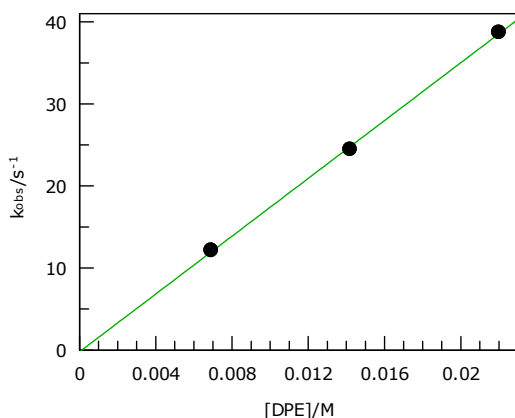


Gráfica 4.1. Cinética de la reacción de bromación del *trans*-2-octeno para $W=16.6$, $[AOT]=0.15M$ y $[olefina]=4.36 \times 10^{-3}M$ a $25^{\circ}C$ y $\lambda=415\text{ nm}$.

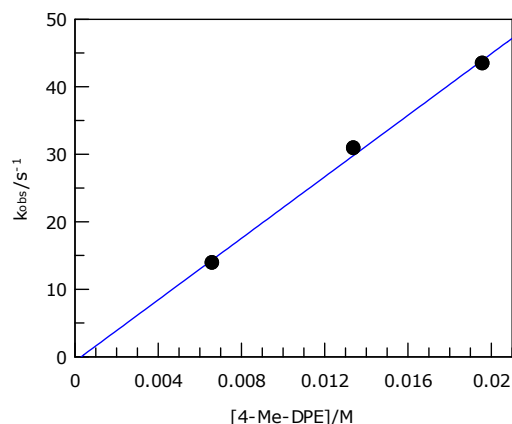
Para cada composición de la microemulsión realizamos experimentos a 3 concentraciones diferentes. En todos los casos se ha observado la existencia de una dependencia lineal entre la constante de velocidad, k_{obs} , y la concentración total de olefina, como muestran las siguientes gráficas.



Gráfica 4.2. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[trans\text{-}2\text{-octeno}]/M$ con $[AOT]=0.10$ y $W=3.3$

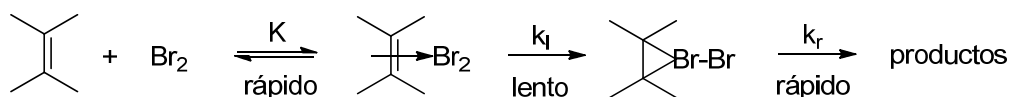


Gráfica 4.3. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[DPE]/M$ con $[AOT] 0.50$ y $W=11.1$



Gráfica 4.4. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[4-Me-DPE]/M$ con $[AOT] 0.10$ y $W=19.4$

La existencia de esta dependencia lineal de k_{obs} frente a la concentración de olefina, está de acuerdo con el mecanismo de reacción observado en agua y disolventes próticos. Como hemos expuesto en el informe bibliográfico, se considera que en estos medios la reacción tiene lugar a través de la formación de un ión bromonio como intermedio de reacción y finalmente se produce el ataque del ión bromuro para dar los productos correspondientes (esquema 4.2).



Esquema 4.2. Mecanismo de reacción.

donde,

$$k_{obs} = k_{app}[\text{olefina}] \quad [4.2]$$

Las tablas 4.1, 4.2 y 4.3 muestran los valores obtenidos de k_{app} para la reacción de bromación de los correspondientes alquenos en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O.

Tercera Parte

Tabla 4.1. Valores obtenidos de k_{app} para la bromación del **trans-2-octeno** en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O a 25 °C.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$	W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
3.3	57.88	0.10	1.609×10^1	10.0	57.15	0.10	2.528×10^2
3.3	37.69	0.15	2.270×10^1	10.0	38.50	0.15	2.945×10^2
3.3	27.59	0.20	2.210×10^1	10.0	26.86	0.20	4.156×10^2
3.3	17.49	0.30	3.602×10^1	10.0	16.76	0.30	7.742×10^2
3.3	12.45	0.40	6.000×10^1	10.0	11.72	0.40	7.887×10^2
3.3	9.42	0.50	7.002×10^1	10.0	8.69	0.50	1.164×10^3
3.3	7.40	0.60	8.291×10^1	10.0	6.67	0.60	1.345×10^3
4.4	57.76	0.10	3.593×10^1	16.6	56.44	0.10	4.578×10^2
4.4	37.56	0.15	3.821×10^1	16.6	36.24	0.15	5.443×10^2
4.4	27.47	0.20	5.640×10^1	16.6	26.14	0.20	7.319×10^2
4.4	17.37	0.30	8.528×10^1	16.6	16.04	0.30	1.085×10^3
4.4	12.33	0.40	1.008×10^2	16.6	10.99	0.40	1.900×10^3
4.4	9.30	0.50	1.320×10^2	16.6	7.97	0.50	2.475×10^3
4.4	7.28	0.60	2.169×10^2	16.6	5.53	0.60	2.554×10^3
5.5	57.64	0.10	7.737×10^1	19.4	56.12	0.10	5.821×10^2
5.5	37.45	0.15	9.839×10^1	19.4	25.84	0.20	1.074×10^3
5.5	27.35	0.20	1.334×10^2	19.4	15.74	0.30	1.508×10^3
5.5	17.25	0.30	1.758×10^2	19.4	10.69	0.40	2.317×10^3
5.5	12.21	0.40	2.805×10^2	19.4	7.66	0.50	3.813×10^3
5.5	9.18	0.50	2.982×10^2	19.4	5.64	0.60	4.072×10^3
5.5	7.16	0.60	4.012×10^2				
8.3	57.34	0.10	1.885×10^2				
8.3	37.14	0.15	2.154×10^2				
8.3	27.05	0.20	2.554×10^2				
8.3	16.95	0.30	5.072×10^2				
8.3	11.90	0.40	6.566×10^2				
8.3	8.87	0.50	8.671×10^2				
8.3	6.86	0.60	1.011×10^3				

Tabla 4.2. Valores obtenidos de k_{app} para la bromación del **4-Me-DPE** en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O a 25 °C.

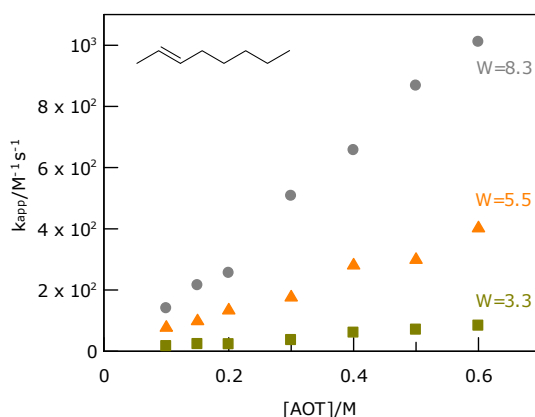
W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	5.590×10^1
3.3	57.74	0.10	1.221×10^2
4.4	57.62	0.10	2.859×10^2
5.5	57.50	0.10	4.514×10^2
8.3	57.20	0.10	1.125×10^3
11.1	56.90	0.10	1.413×10^3
11.1	36.77	0.15	2.095×10^3
11.1	26.70	0.20	2.653×10^3
11.1	16.63	0.30	5.451×10^3
11.1	11.60	0.40	6.789×10^3
11.1	8.58	0.50	9.352×10^3
11.1	6.56	0.60	1.183×10^4
13.9	56.59	0.10	1.925×10^3
16.6	56.30	0.10	2.239×10^3
19.4	55.99	0.10	2.278×10^3

Resultados y discusión

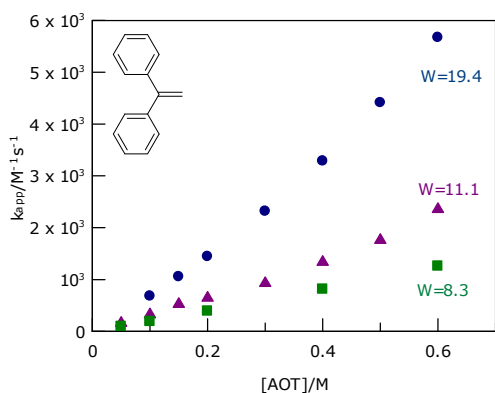
Tabla 4.3. Valores obtenidos de k_{app} para la bromación del **DPE** en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O a 25 °C.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$	W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	7.236×10^0	13.9	117.0	0.05	2.073×10^2
3.3	57.74	0.10	2.217×10^1	13.9	56.59	0.10	4.207×10^2
4.4	118.0	0.05	2.100×10^1	13.9	26.40	0.20	8.719×10^2
4.4	57.62	0.10	4.259×10^1	13.9	11.29	0.40	1.898×10^3
4.4	27.42	0.20	8.413×10^1	13.9	6.26	0.60	3.133×10^3
4.4	12.32	0.40	1.701×10^2	16.6	56.30	0.10	6.041×10^2
5.5	117.9	0.05	4.225×10^1	16.6	26.09	0.20	1.272×10^3
5.5	57.50	0.10	8.403×10^1	16.6	16.03	0.30	1.998×10^3
5.5	27.30	0.20	1.710×10^2	16.6	10.99	0.40	2.832×10^3
5.5	12.20	0.40	3.441×10^2	16.6	5.96	0.60	4.747×10^3
8.3	117.6	0.05	9.512×10^1	19.4	55.99	0.10	6.803×10^2
8.3	57.20	0.10	1.911×10^2	19.4	35.86	0.15	1.057×10^3
8.3	27.00	0.20	3.900×10^2	19.4	25.79	0.20	1.447×10^3
8.3	11.90	0.40	8.122×10^2	19.4	15.72	0.30	2.318×10^3
8.3	6.86	0.60	1.262×10^3	19.4	10.69	0.40	3.288×10^3
11.1	117.3	0.05	1.590×10^2	19.4	7.67	0.50	4.414×10^3
11.1	56.90	0.10	3.229×10^2	19.4	5.66	0.60	5.674×10^3
11.1	36.77	0.15	5.226×10^2				
11.1	26.70	0.20	6.420×10^2				
11.1	16.63	0.30	9.265×10^2				
11.1	11.60	0.40	1.339×10^3				
11.1	8.58	0.50	1.762×10^3				
11.1	6.56	0.60	2.357×10^3				

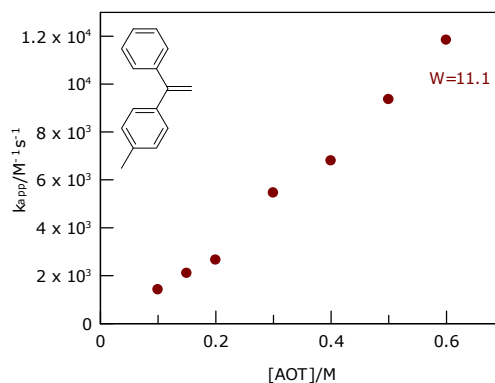
La constante de velocidad bimolecular aumenta al incrementarse la concentración de AOT para todas las olefinas. Esto se explica porque a medida que aumentamos la concentración de AOT, aumentamos la presencia de reactivos en la interfase.



Gráfica 4.5. Variación de la constante bimolecular aparente para el *trans*-2-octeno con la composición de la microemulsión.

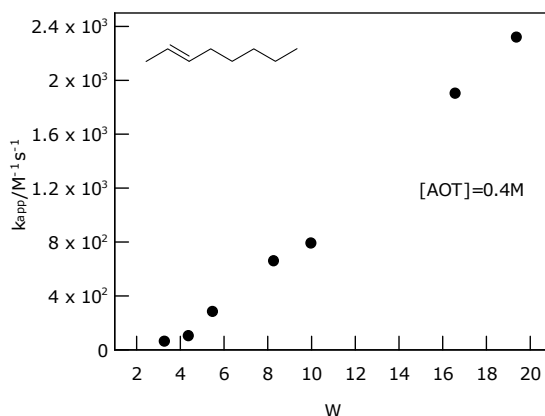


Gráfica 4.6. Variación de la constante bimolecular aparente para el DPE con la composición de la microemulsión.



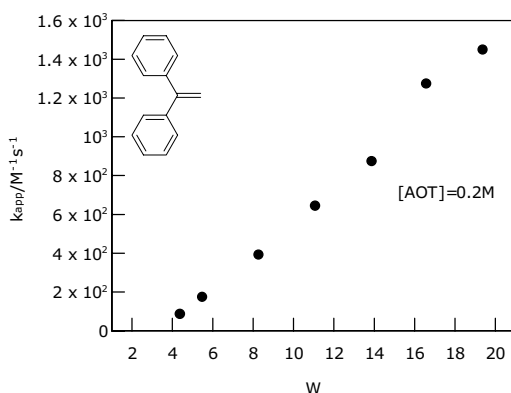
Gráfica 4.7. Variación de la constante bimolecular aparente para el 4-Me-DPE con la composición de la microemulsión.

Del mismo modo, k_{app} incrementa su valor al incrementarse W para una concentración constante de AOT. En este caso, al aumentar W aumentamos la cantidad de agua disponible y como hemos indicado en el informe bibliográfico, el mecanismo es muy parecido al de una solvolisis heterolítica en el que en el estado de transición los iones bromuro están fuertemente solvatados por el disolvente y éste proporciona la asistencia electrófila necesaria para la expulsión del bromuro saliente.

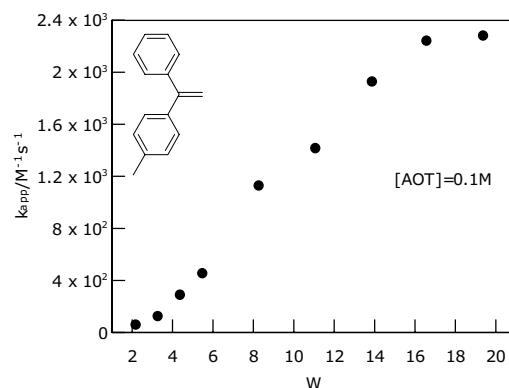


Gráfica 4.8. Variación de k_{app} para el *trans*-2-octeno frente a W con $[AOT]=0.4M$.

Resultados y discusión



Gráfica 4.9. Variación de k_{app} para el DPE frente a W con $[AOT]=0.2M$.

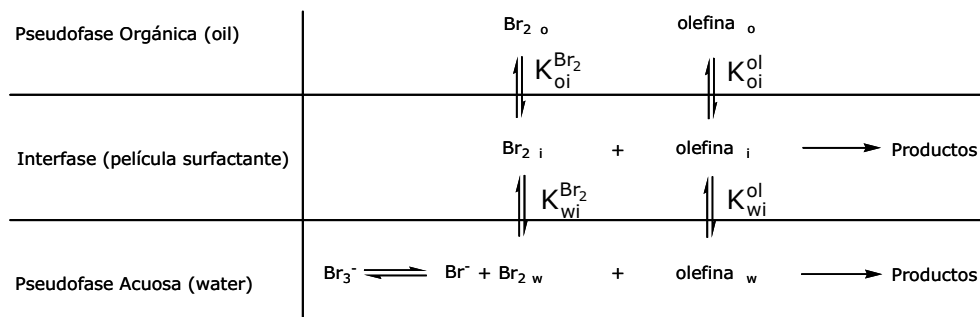


Gráfica 4.10. Variación de k_{app} para el 4-Me-DPE frente a W con $[AOT]=0.4M$.

Para la interpretación de los resultados empleamos el Modelo de la Pseudofase. Con el fin de realizar una interpretación cuantitativa de los resultados experimentales podemos considerar que el bromo está repartido entre las tres pseudofases del sistema, mientras que el tribromuro se encontrará en la fase acuosa.

Podemos asumir que la olefina se repartirá también entre las tres pseudofases del sistema (aunque probablemente, la cantidad de olefina que se encuentra en la fase acuosa sea despreciable frente a las otras dos fases). La reacción puede ocurrir en más de una de las pseudofases en las que se "divide" la microemulsión. Podría tener lugar tanto en la fase acuosa como en la película de AOT. En la fase orgánica puede despreciarse dado que las reacciones de bromación en estos disolventes son varios órdenes de magnitud más lentas que en agua.⁵⁸ Además en este caso el orden de reacción esperado no sería uno.

El esquema 4.3 representa esta situación:



Esquema 4.3

La distribución de los reactivos entre las distintas pseudofases puede expresarse con ayuda de coeficientes de partición:

$$K_{oi}^{ol} = \frac{[ol]_i / [AOT]}{[ol]_o / [iC_8]} = \frac{[ol]_i}{[ol]_o} \cdot \frac{[iC_8]}{[AOT]}$$

$$K_{oi}^{ol} = \frac{[ol]_i}{[ol]_o} \cdot Z \quad [4.3]$$

donde $Z = [iC_8] / [AOT]$

$$K_{wi}^{ol} = \frac{[ol]_i / [AOT]}{[ol]_w / [H_2O]} = \frac{[ol]_i}{[ol]_w} \cdot \frac{[H_2O]}{[AOT]}$$

$$K_{wi}^{ol} = \frac{[ol]_i}{[ol]_w} \cdot W \quad [4.4]$$

donde $W = [H_2O] / [AOT]$

Por analogía, las constantes de reparto del bromo son:

$$K_{oi}^{Br_2} = \frac{[Br_2]_i}{[Br_2]_o} \cdot Z \quad [4.5]$$

$$K_{wi}^{Br_2} = \frac{[Br_2]_i}{[Br_2]_w} \cdot W \quad [4.6]$$

donde los subíndices w, o e i corresponden a las pseudofases acuosa, orgánica y de la película de AOT respectivamente y, las concentraciones entre corchetes se refieren al volumen total de la microemulsión.

Los valores de $[Br_2]_i$, $[Br_2]_w$, $[Br_2]_o$, $[ol]_i$, $[ol]_w$, y $[ol]_o$ los obtenemos a partir de los balances de materia para las distintas especies.

Para el bromo:

$$[Br_2]_{TOTAL} = [Br_2]_w + [Br_2]_i + [Br_2]_o \quad [4.7]$$

En función de la concentración en la interfase y haciendo uso de las ecuaciones anteriores:

$$[Br_2]_{TOTAL} = [Br_2]_i \cdot \left(\frac{W}{K_{wi}^{Br}} + 1 + \frac{Z}{K_{oi}^{Br}} \right) = [Br_2]_i \cdot \left(\frac{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z}{K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br}} \right)$$

$$[\text{Br}_2]_i = \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} \quad [4.8]$$

Si ahora despejamos de la ecuación 4.6 la concentración del bromo en la interfase e igualamos a la ecuación 4.8, obtenemos la expresión para la concentración de bromo en la fase acuosa:

$$[\text{Br}_2]_i = \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_w}{W}$$

$$\frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} = \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_w}{W}$$

$$[\text{Br}_2]_w = \frac{W \cdot K_{oi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} \quad [4.9]$$

Despejando la concentración de bromo en la interfase de la ecuación 4.5 e igualando a la ecuación 4.8, obtenemos la expresión de la concentración de bromo en la fase orgánica:

$$[\text{Br}_2]_o = \frac{Z \cdot K_{wi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} \quad [4.10]$$

Del mismo modo, tenemos las siguientes expresiones para las concentraciones de la olefina en cada pseudofase.

$$[\text{ol}]_i = \frac{K_{wi}^{\text{ol}} \cdot K_{oi}^{\text{ol}} \cdot [\text{ol}]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{ol}} \cdot W + K_{wi}^{\text{ol}} \cdot K_{oi}^{\text{ol}} + K_{wi}^{\text{ol}} \cdot Z} \quad [4.11]$$

$$[\text{ol}]_w = \frac{W \cdot K_{oi}^{\text{ol}} \cdot [\text{ol}]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{ol}} \cdot W + K_{wi}^{\text{ol}} \cdot K_{oi}^{\text{ol}} + K_{wi}^{\text{ol}} \cdot Z} \quad [4.12]$$

$$[\text{ol}]_o = \frac{Z \cdot K_{wi}^{\text{ol}} \cdot [\text{ol}]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{ol}} \cdot W + K_{wi}^{\text{ol}} \cdot K_{oi}^{\text{ol}} + K_{wi}^{\text{ol}} \cdot Z} \quad [4.13]$$

Teniendo en cuenta la repartición de nuestros reactivos entre las distintas pseudofases, la velocidad de la reacción puede expresarse como:

$$v = k_o \cdot [\text{Br}_2]_o \cdot [\text{ol}]_o^0 + k_i \cdot [\text{Br}_2]_i \cdot [\text{ol}]_i^1 + k_w \cdot [\text{Br}_2]_w \cdot [\text{ol}]_w^w \quad [4.14]$$

Los términos $[ol]_o^o$, $[ol]_i^i$ y $[ol]_w^w$ representan las concentraciones de olefina referida a la concentración en cada fase.

Las siguientes expresiones nos permiten conocer el valor de las concentraciones referidas al volumen total, donde \bar{V} es el volumen molar:

$$[ol]_o^o = \frac{[ol]_o \cdot V_T}{V_{iC_8}} = \frac{[ol]_o \cdot V_T}{n_{iC_8} \cdot \bar{V}_{iC_8}} = \frac{[ol]_o}{[iC_8] \cdot \bar{V}_{iC_8}} \quad [4.15]$$

$$[ol]_i^i = \frac{[ol]_i \cdot V_T}{V_{AOT}} = \frac{[ol]_i \cdot V_T}{n_{AOT} \cdot \bar{V}_{AOT}} = \frac{[ol]_i}{[AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} \quad [4.16]$$

$$[ol]_w^w = \frac{[ol]_w \cdot V_T}{V_{H_2O}} = \frac{[ol]_w \cdot V_T}{n_{H_2O} \cdot \bar{V}_{H_2O}} = \frac{[ol]_w}{[H_2O] \cdot \bar{V}_{H_2O}} \quad [4.17]$$

Por tanto, de forma general:

$$v = k_o \cdot [Br_2]_o \cdot \frac{[ol]_o}{[iC_8] \cdot \bar{V}_{iC_8}} + k_i \cdot [Br_2]_i \cdot \frac{[ol]_i}{[AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} + k_w \cdot [Br_2]_w \cdot \frac{[ol]_w}{[H_2O] \cdot \bar{V}_{H_2O}} \quad [4.18]$$

Ahora bien, si consideramos que las olefinas son parcialmente solubles en agua y que la constante de velocidad en medio acuoso es mayor que la constante de velocidad en la interfase (en una mezcla de etanol/agua del 80%, la constante de velocidad es 10000 veces menor que en agua pura),⁶⁰⁻⁶² se puede despreciar el término de la reacción en la interfase. También podemos despreciar el término de la pseudofase orgánica porque en este caso la reacción sería de orden 2 y nuestros datos se ajustan a primer orden. De este modo, la ecuación 4.14 puede reescribirse como:

$$v = k_w \cdot [Br_2]_w \cdot [ol]_w^w = k_w \cdot [Br_2]_w \cdot \frac{[ol]_w}{[H_2O] \cdot \bar{V}_{H_2O}} \quad [4.19]$$

Sustituyendo los términos $[Br_2]_w$ y $[ol]_w^w$ por las expresiones 4.11 y 4.12,

$$v = \frac{k_w}{[H_2O] \bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{W \cdot K_{oi}^{Br} \cdot [Br_2]_{TOTAL}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{W \cdot K_{oi}^{ol} \cdot [ol]_{TOTAL}}{K_{oi}^{ol} \cdot W + K_{wi}^{ol} \cdot K_{oi}^{ol} + K_{wi}^{ol} \cdot Z}$$

Si tenemos en cuenta que $W = \frac{[H_2O]}{[AOT]}$,

$$v = \frac{k_w}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{oi}^{Br} \cdot [Br_2]_{TOTAL}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{W \cdot K_{oi}^{ol} \cdot [ol]_{TOTAL}}{K_{oi}^{ol} \cdot W + K_{wi}^{ol} \cdot K_{oi}^{ol} + K_{wi}^{ol} \cdot Z}$$

$$k_{obs} = \frac{v}{[Br_2]} = \frac{k_w}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{W \cdot K_{oi}^{ol} \cdot [ol]_{TOTAL}}{K_{oi}^{ol} \cdot W + K_{wi}^{ol} \cdot K_{oi}^{ol} + K_{wi}^{ol} \cdot Z}$$

$$k_{app} = \frac{k_{obs}}{[ol]_{TOTAL}} = \frac{k_w \cdot W}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{oi}^{ol} \cdot W + K_{wi}^{ol} \cdot K_{oi}^{ol} + K_{wi}^{ol} \cdot Z}$$

$$k_{app} = \frac{k_w \cdot W}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot (W + K_{wi}^{Br}) + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{oi}^{ol} \cdot (W + K_{wi}^{ol}) + K_{wi}^{ol} \cdot Z}$$

La constante de reparto del bromo en sistemas binarios agua/iC₈⁶³ tiene un valor de 8.85×10^{-3} . El valor de K_{oi}^{Br} ha sido determinado con un valor de 6.8.^{ref 64}

$$K_{ow}^{Br} = \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{wi}^{Br}} = 8.85 \times 10^{-3} \Rightarrow K_{wi}^{Br} = 768$$

Teniendo en cuenta estos datos podemos despreciar el término W en el denominador porque $K_{wi}^{Br} \gg W$, de modo que,

$$k_{app} = \frac{k_w \cdot W}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot K_{wi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{oi}^{ol} \cdot K_{wi}^{ol} + K_{wi}^{ol} \cdot Z}$$

$$k_{app} = \frac{k_w \cdot W}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{wi}^{Br} \cdot (K_{oi}^{Br} + Z)} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{wi}^{ol} \cdot (K_{oi}^{ol} + Z)}$$

Como $K_{ow}^{Br} = \frac{K_{oi}^{Br}}{K_{wi}^{Br}}$ y $K_{ow}^{ol} = \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{wi}^{ol}}$ entonces,

$$k_{app} = \frac{k_w \cdot W}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{K_{ow}^{Br}}{(K_{oi}^{Br} + Z)} \cdot \frac{K_{ow}^{ol}}{(K_{oi}^{ol} + Z)} = \frac{k_w \cdot W}{[AOT]\bar{V}_{H_2O}} \cdot \frac{8.85 \times 10^{-3}}{(K_{oi}^{Br} + Z)} \cdot \frac{K_{ow}^{ol}}{(K_{oi}^{ol} + Z)}$$

Reagrupando,

$$\frac{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{H_2O}}{W \cdot 8.85 \times 10^{-3} \cdot K_{ow}^{ol}} = k_w \cdot \frac{1}{(K_{oi}^{Br} + Z)} \cdot \frac{1}{(K_{oi}^{ol} + Z)}$$

Haciendo la inversa,

$$\frac{W \cdot 8.85 \times 10^{-3} \cdot K_{ow}^{ol}}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{H_2O}} = \frac{(K_{oi}^{Br} + Z) \cdot (K_{oi}^{ol} + Z)}{k_w}$$

$$\frac{W \cdot 8.85 \times 10^{-3} \cdot K_{ow}^{ol}}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{H_2O}} = \frac{K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}}{k_w} + \left(\frac{K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}}{k_w} \right) \cdot Z + \frac{1}{k_w} \cdot Z^2$$

Esta ecuación podemos simplificarla porque el término $[Z^2 + Z(K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol})] \gg (K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol})$ de tal modo que,

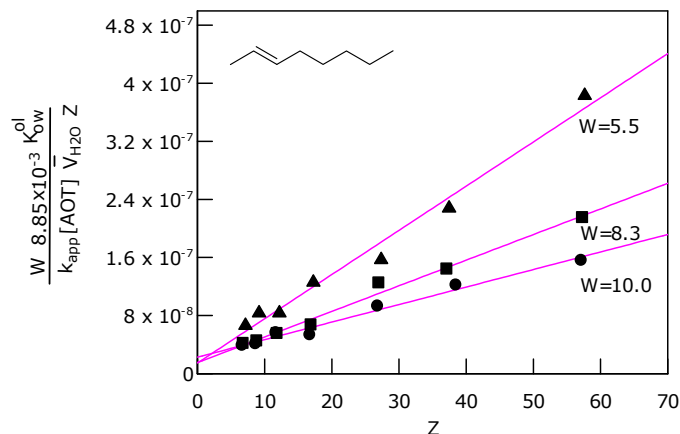
$$\frac{W \cdot 8.85 \times 10^{-3} \cdot K_{ow}^{ol}}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{H_2O}} = \left(\frac{K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}}{k_w} \right) \cdot Z + \frac{1}{k_w} \cdot Z^2$$

$$\frac{W \cdot 8.85 \times 10^{-3} \cdot K_{ow}^{ol}}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{H_2O} \cdot Z} = \left(\frac{K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}}{k_w} \right) + \frac{1}{k_w} \cdot Z \quad [4.20]$$

Esta ecuación predice una dependencia lineal de $\frac{W \cdot 8.85 \times 10^{-3} \cdot K_{ow}^{ol}}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{H_2O} \cdot Z}$

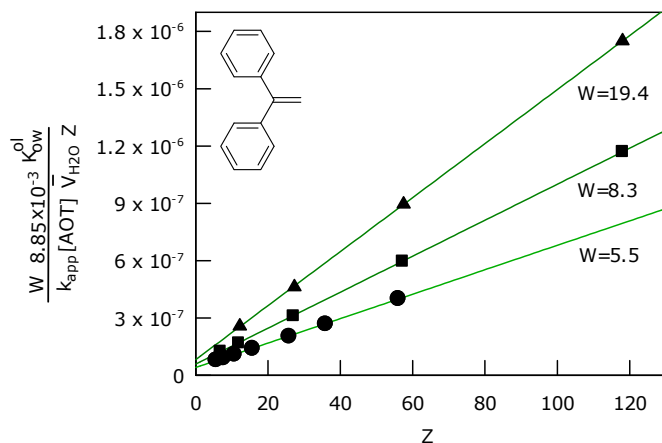
frente a Z. Para poder resolverla necesitamos conocer el valor de K_{ow}^{ol} . Sabemos que la constante de reparto octanol/agua⁶⁵ para el *trans*-2-octeno tiene un valor de $P=4.23 \times 10^{-5}$, para el DPE el valor es $P=1.60 \times 10^{-4}$ y para el 4-Me-DPE, la constante de reparto octanol/agua vale $P=4.58 \times 10^{-5}$. Empleando este dato puede ser calculado el valor de k_w para cada composición de la microemulsión.

Las siguientes gráficas muestran los ajustes obtenidos a la ecuación 4.20 para cada olefina.

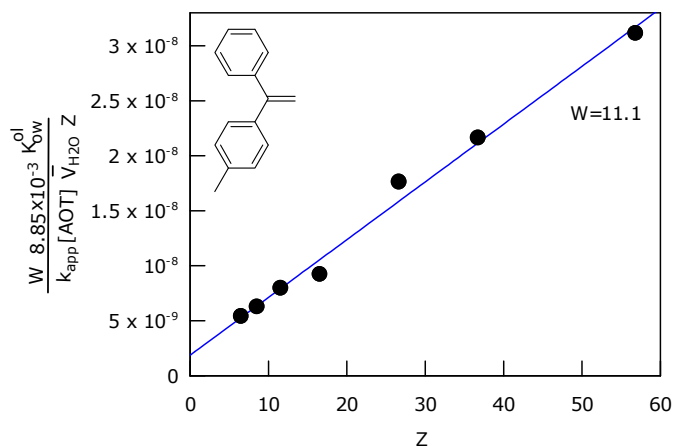


Gráfica 4.11. Ajuste de los datos del *trans*-2-octeno a la ecuación 4.20 para la obtención de k_w .

Resultados y discusión



Gráfica 4.12. Ajuste de los datos del DPE a la ecuación 4.20 para la obtención de k_w .



Gráfica 4.13. Ajuste de los datos del 4-Me-DPE a la ecuación 4.20 para la obtención de k_w .

A continuación las tablas siguientes muestran los valores obtenidos de k_w para cada olefina.

Tabla 4.4. Valores de k_w obtenidos para la reacción de bromación del *trans*-2-octeno en microemulsiones AOT/*i*C₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la fase acuosa.

W	$k_w / M^{-1} s^{-1}$
3.3	8.98×10^7
4.4	1.43×10^8
5.5	2.60×10^8
8.3	3.83×10^8
10.0	4.53×10^8
16.6	4.78×10^8
19.4	5.32×10^8

Tabla 4.5. Valores de k_w obtenidos para la reacción de bromación del 1,1-difeniletileno en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la fase acuosa.

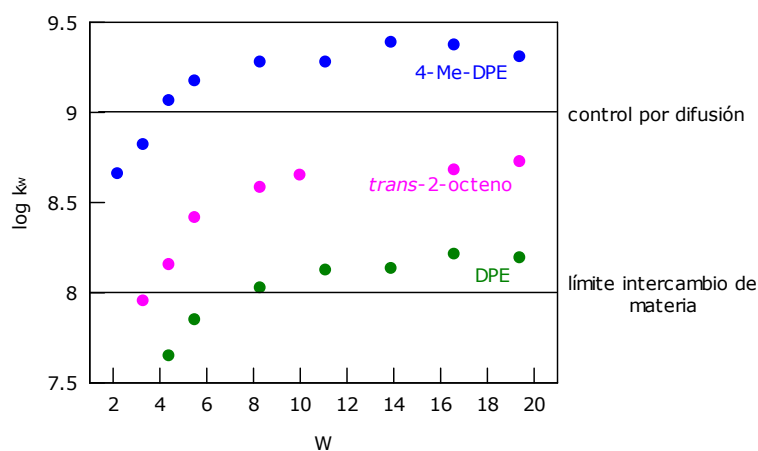
W	$k_w/M^{-1}s^{-1}$
4.4	4.45×10^7
5.5	7.07×10^7
8.3	1.06×10^8
11.1	1.33×10^8
13.9	1.36×10^8
16.6	1.63×10^8
19.4	1.56×10^8

Para el 4-Me-DPE debido a que no es un compuesto comercial si no producto de síntesis, como podemos ver en la tabla de datos 4.3, sólo realizamos la influencia de la concentración de AOT cuando W vale 11.1. Sin embargo, comprobamos que para este W existe una dependencia lineal de acuerdo a la ecuación 4.20 y por tanto, podemos calcular los valores de k_w en función de W. A continuación la tabla 4.6 muestra los valores obtenidos.

Tabla 4.6. Valores de k_w obtenidos para la reacción de bromación del 4-metil-difeniletileno en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la fase acuosa.

W	$k_w/M^{-1}s^{-1}$
2.2	4.56×10^8
3.3	6.62×10^8
4.4	1.16×10^9
5.5	1.49×10^9
8.3	2.43×10^9
11.1	1.90×10^9
13.9	2.44×10^9
16.6	2.36×10^9
19.4	2.03×10^9

La gráfica 4.14 muestra la variación del $\log k_w$ frente a W.



Gráfica 4.14. Variación del $\log k_w$ frente a W .

Este comportamiento es similar a otros encontrados para reacciones de solvólisis espontánea en microemulsiones. La variación de la reactividad frente a W puede racionalizarse en base a cambios en las propiedades del agua al incrementarse la cantidad de ésta en las microgotas. Así, al aumentar W , crece la capacidad del agua que se encuentra atrapada en el interior de las microgotas para solvatar el Br^- saliente.

Para los tres compuestos, *trans*-2-octeno, 1,1-difeniletileno y 4-metil-difeniletileno los valores obtenidos de k_w se encuentran en el límite por difusión para especies no iónicas ($1.00 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), estando incluso claramente por encima en el caso del 4-Me-DPE. En todo caso, cabría esperar que los valores fuesen superiores debido a que $K_{ow}^{ol} \leq P$, lo que haría que las constantes de velocidad k_w fuesen todavía mayores.

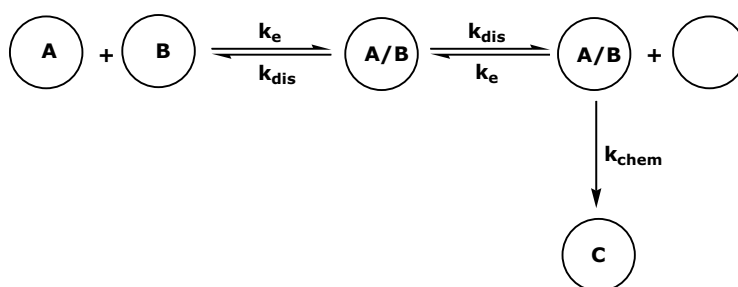
Existe un proceso físico anterior a la reacción química que es decisivo a la hora de determinar la reactividad química en microemulsiones w/o para aquellos procesos químicos rápidos próximos a la difusión, que es el transporte de materia entre gotas de la microemulsión y que habrá que tener en cuenta para la interpretación de los resultados.

En 1981, Atik y cols.,⁶⁶ mediante técnicas de fluorescencia confirmaron la existencia de un mecanismo mediante el cual se produce el intercambio de sustancias hidrofóbicas entre gotas, con los pirenosulfonatos de Fermi e iones Cu^{2+} . Para explicar el proceso de intercambio, suponen que se produce una

colisión entre las gotas, ocurriendo el transporte de iones al mezclarse el contenido de las mismas ($1 \times 10^6 - 3 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).

Posteriormente, en 1987, Fletcher y cols.⁶⁷ utilizando técnicas espectrofotométricas con un stopped-flow, realizaron un estudio más completo. Escogieron reacciones en las que los reactivos eran especies iónicas, y que por lo tanto están confinados dentro de las gotas de agua.

Para garantizar que el proceso de intercambio de materia sea el determinante de la velocidad, eligen reacciones en las que el proceso químico esté cerca del control por difusión. Utilizan como condiciones de reacción bajas concentraciones de gotas. En estas condiciones proponen el siguiente mecanismo:



k_{dis} : constante de velocidad de disociación de la gota dímero

k_e : constante de velocidad de intercambio de reactivos entre gotas

k_{chem} : constante de velocidad del proceso químico

Esquema 4.4

Observaron que k_e es independiente de la naturaleza de la reacción, de la concentración de los reactivos y de AOT, a temperatura y W constantes. Estos datos son concordantes con que k_{chem} no es determinante de la velocidad.

Podrían ahora plantearse dos mecanismos para explicar el intercambio de reactivos entre gotas.

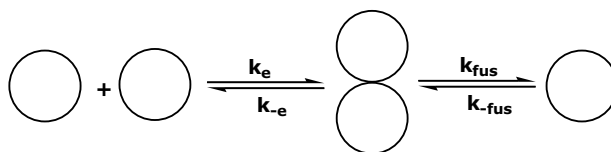
El primero supone la difusión conjunta de las gotas para originar un par de encuentro, de modo que las partículas disueltas se difundirían a través de la película de tensioactivo en el punto de unión mientras estén en contacto. Debido que la constante de intercambio es independiente de la naturaleza de las especies que se intercambian, este mecanismo no es válido, ya que al tratarse de un proceso de permeabilidad a través de la membrana,

la velocidad de transferencia debería depender en gran medida de la naturaleza de los sustratos.

Otra posibilidad mecanística supondría la difusión de dos gotas, de modo que la especie dímera inestable tendría una vida suficientemente larga para permitir que el contenido de las gotas se redistribuyese al azar.

Podría plantearse una situación intermedia entre este mecanismo y el anterior, de tal modo que formasen canales de agua entre gotas durante el tiempo de vida del par encuentro. Sin embargo, éstos deberían ser suficientemente grandes para que la interfase cargada no ejerza ningún efecto apreciable sobre la migración de los iones, alcanzándose el caso extremo que postula la unión de gotas.

Si todos los encuentros entre gotas originasen intercambio de materia, k_e debería ser igual a la velocidad de colisión. Sin embargo, los resultados experimentales muestran que esto tan solo ocurre en 10^{-3} o 10^{-4} de las colisiones, lo que sugiere la existencia de una barrera energética para el proceso de intercambio. La constante de intercambio se considerará resultado de dos etapas, una de asociación de dos gotas para originar un par encuentro (K_e) y otra de fusión que constituye la etapa lenta, de tal modo que, $k_e = K_e k_{fus}$, como puede verse en el esquema siguiente. Esta última etapa involucra alguna distribución en el área interfacial alcano-agua. Los resultados experimentales muestran que la k_e se incrementa al hacerlo el número de carbonos del alcano.



Esquema 4.5

Un interesante conjunto de trabajos de Lang-Zana y cols.⁶⁸ han demostrado la existencia de una relación entre la constante de velocidad correspondiente al proceso de intercambio de materia entre gotas y el fenómeno de percolación eléctrica. Encuentran que son necesarios valores de k_e mayores a $1\text{-}2 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para que se produzca la percolación.

Este fenómeno consiste en un brusco incremento de la conductividad eléctrica generalmente provocado por una ligera variación en la composición

de la microemulsión (ej. por adición de agua) o en alguna propiedad física (ej. por la temperatura), pasando de modo brusco de valores muy bajos, típicos de un conjunto de gotas dispersas en un medio continuo aislante a valores relativamente altos.

Los estudios de conductividad en microemulsiones están orientados desde el punto de vista fenomenológico. Se sabe que para una gota de una microemulsión de AOT/nC₁₀/H₂O de 50 Å de radio existen aproximadamente 500 moléculas de tensioactivo aniónico en la interfase, de las cuales aproximadamente una tercera parte estarán ionizadas, lo que origina que la fase acuosa tenga una concentración $\sim 0.6\text{M}$ de iones monovalentes, de modo que las gotas podrían ser consideradas como esferas conductoras introducidas en un medio no conductor.

El mecanismo por el cual tiene lugar el transporte de carga es muy controvertido. En una primera aproximación se consideró la existencia de una estructura bicontinua, de modo que se formase un canal abierto para el agua. Otra aproximación considera que como consecuencia de las interacciones atractivas entre gotas se forma un clúster de percolación, ocurriendo el transporte de carga a través de los iones del tensioactivo.

Resultados experimentales obtenidos anteriormente en nuestro laboratorio⁶⁹ apuntan a que el transporte de carga eléctrica en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O es debido al transporte de iones Na⁺ entre gotas, lo que supone colisión entre gotas para dar dímeros ocasionales entre los que se abren las películas de tensioactivo mezclándose los contenidos de sus interiores.

La dependencia de la conductividad con la temperatura se interpreta suponiendo que el anión del tensioactivo tiene cierta probabilidad de dejar la gota, de modo que una vez que la ha dejado tiene un rango efectivo de difusión, si hay dos gotas dentro de ese rango de difusión tendrá lugar el transporte de carga. Ya que el rango de difusión aumenta al hacerlo la temperatura, aumentando al mismo tiempo la probabilidad de ionizar al tensioactivo y la movilidad de los iones, el aumento de la conductividad con la temperatura es consecuencia natural de este mecanismo.

Existiría otra probabilidad mecánica de percolación, consistente con un cambio en la estructura, donde las gotas esféricas se transformarían en

micelas de tipo cilíndrico a la temperatura de percolación. Sin embargo, las determinaciones estructurales indican que no se originan cambios de este tipo al alcanzar la zona de percolación.

En 1988 Maitra y cols.⁷⁰ estudiaron la influencia de aditivos sobre el comportamiento percolativo del sistema AOT/iC₈/H₂O, demostrando que la permeabilidad de la película de tensioactivo juega un papel importante sobre la fortaleza de la interacción atractiva entre las gotas y, por tanto, a la hora de determinar la temperatura de percolación del sistema. También han establecido que ciertos aditivos dan rigidez a la membrana, como el coresterol, y dificultan la aparición del fenómeno de percolación eléctrica, mientras que aquellos que flexibilizan conductividades, como la gramicina, facilitan la aparición de altas conductividades incrementando además la viscosidad de las microemulsiones.

Resumiendo, con los valores de k_w aquí obtenidos tendríamos efecto de percolación. Como nuestras disoluciones son más viscosas, el límite por difusión tiene que ser todavía más bajo que el establecido para especies no iónicas en disolución, $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

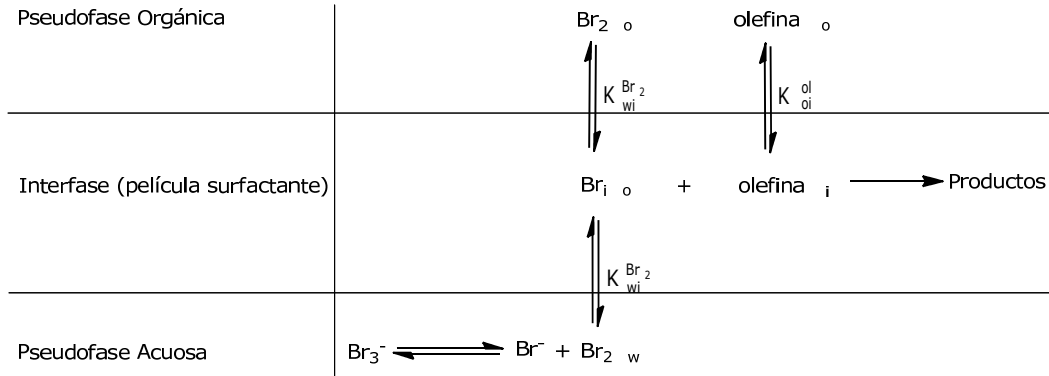
Los resultados anteriores nos obligan a plantear la posibilidad de que la reacción este transcurriendo en la interfase de la microemulsión.

4.2. REACCIÓN DE BROMACIÓN EN LA INTERFASE

Dado que los resultados obtenidos de k_w están cercanos al límite por difusión, planteamos ahora la posibilidad de que la reacción esté transcurriendo en la interfase de la microemulsión.

Para la interpretación de los resultados empleamos de nuevo el Modelo de la Pseudofase.

Tercera Parte



Esquema 4.6

En este caso, la velocidad de reacción en la interfase puede expresarse como:

$$v = k_i \cdot [\text{Br}_2]_i \cdot [\text{ol}]_i^I \quad [4.21]$$

donde,

$$[\text{ol}]_i^I = \frac{[\text{ol}]_i}{[\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}}}$$

$$[\text{Br}_2]_i = \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z}$$

Podemos reescribir la ecuación 4.21 como,

$$v = k_i \cdot [\text{Br}_2]_i \cdot \frac{[\text{ol}]_i}{[\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}}}$$

$$v = \frac{k_i}{[\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}}} \cdot [\text{Br}_2]_i \cdot [\text{ol}]_i$$

El valor de la concentración de la olefina en la interfase la obtenemos a partir de la constante de reparto y el balance de masas,

$$[\text{ol}]_{\text{TOTAL}} = [\text{ol}]_i + [\text{ol}]_o \quad K_{oi}^{\text{ol}} = \frac{[\text{ol}]_i}{[\text{ol}]_o} \cdot Z \quad Z = \frac{[iC_8]}{[\text{AOT}]}$$

$$[\text{ol}]_i = \frac{K_{oi}^{\text{ol}} \cdot [\text{ol}]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{ol}} + Z}$$

Por tanto,

$$v = \frac{k_i}{[AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} \cdot \frac{K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} \cdot [Br_2]_{TOTAL}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol} \cdot [ol]_{TOTAL}}{K_{oi}^{ol} + Z} \quad [4.22]$$

Si desarrollamos esta ecuación,

$$k_{obs} = \frac{v}{[Br_2]_{TOTAL}} = \frac{k_i}{[AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} \cdot \frac{K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol} \cdot [ol]_{TOTAL}}{K_{oi}^{ol} + Z}$$

$$k_{app} = \frac{k_{obs}}{[ol]_{TOTAL}} = \frac{k_i}{[AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} \cdot \frac{K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot W + K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br} + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{oi}^{ol} + Z}$$

$$k_{app} = \frac{k_i}{[AOT] \bar{V}_{AOT}} \cdot \frac{K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br}}{K_{oi}^{Br} \cdot (W + K_{wi}^{Br}) + K_{wi}^{Br} \cdot Z} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{K_{oi}^{ol} + Z}$$

Despreciamos W porque $K_{wi}^{Br} \gg W$, por tanto podemos escribir la ecuación como,

$$k_{app} = \frac{k_i}{[AOT] \bar{V}_{AOT}} \cdot \frac{K_{wi}^{Br} \cdot K_{oi}^{Br}}{K_{wi}^{Br} \cdot (Z + K_{oi}^{Br})} \cdot \frac{K_{oi}^{ol}}{(Z + K_{oi}^{ol})}$$

$$k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{AOT} = \frac{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}}{(Z + K_{oi}^{Br}) \cdot (Z + K_{oi}^{ol})}$$

Haciendo la inversa,

$$\frac{1}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} = \frac{(Z + K_{oi}^{Br}) \cdot (Z + K_{oi}^{ol})}{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}}$$

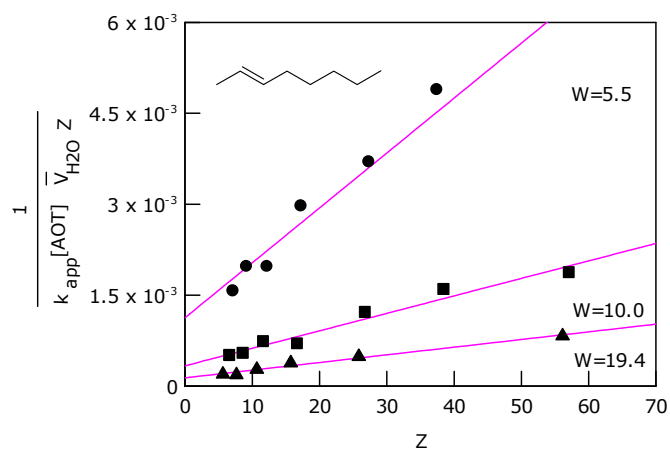
$$\frac{1}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{AOT}} = \frac{K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}}{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}} + \frac{(K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}) \cdot Z}{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}} + \frac{Z^2}{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}}$$

$$\frac{1}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{AOT} \cdot Z} = \frac{(K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol})}{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}} + \frac{Z}{k_i \cdot K_{oi}^{Br} \cdot K_{oi}^{ol}} \quad [4.23]$$

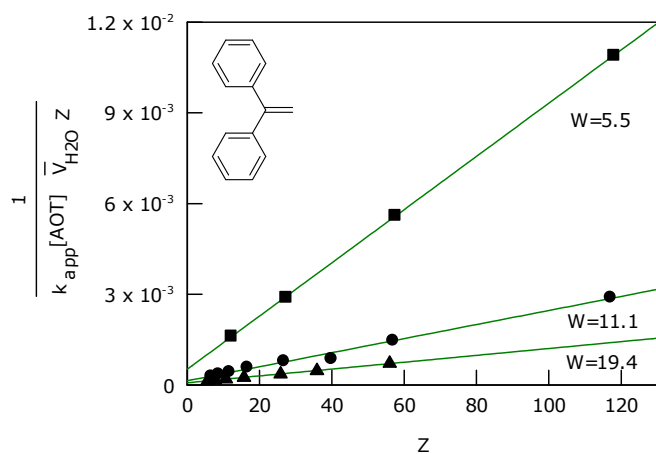
donde $\bar{V}_{AOT} = 0.371/\text{mol}$.

Esta ecuación predice una dependencia lineal de $\frac{1}{k_{app} \cdot [AOT] \cdot \bar{V}_{AOT} \cdot Z}$

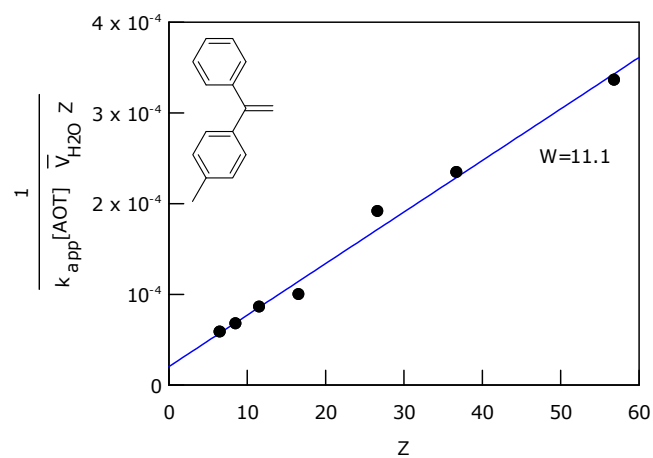
frente a Z.



Gráfica 4.15. Ajuste de los datos del *trans*-2-octeno a la ecuación 4.23 para la obtención de k_i .



Gráfica 4.16. Ajuste de los datos del DPE a la ecuación 4.23 para la obtención de k_i .



Gráfica 4.17. Ajuste de los datos del 4-Me-DPE a la ecuación 4.23 para la obtención de k_i .

Conociendo la pendiente podemos obtener el valor de $K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}$. Como $K_{oi}^{Br} = 6.8^{ref.64}$ obtenemos el valor de K_{oi}^{ol} . Despejando, obtenemos el valor k_i para cada composición de la microemulsión.

Las tablas siguientes muestran los valores obtenidos de k_i $M^{-1}s^{-1}$.

Tabla 4.7. Valores de k_i obtenidos para la reacción de bromación del *trans*-2-octeno en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la interfase.

W	$k_i/M^{-1}s^{-1}$
3.3	1.36×10^2
4.4	1.23×10^2
5.5	2.89×10^2
8.3	8.10×10^2
10.0	1.08×10^3
16.6	1.44×10^3
19.4	3.02×10^3

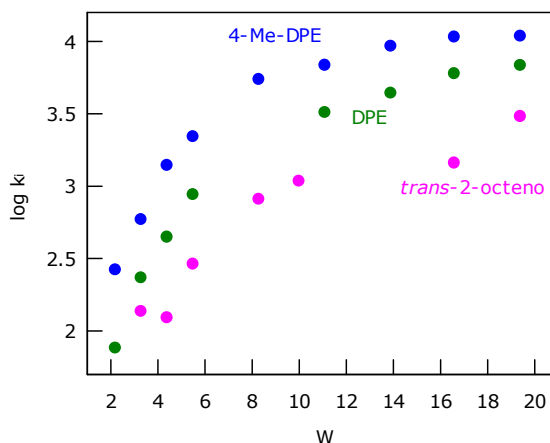
Tabla 4.8. Valores de k_i obtenidos para la reacción de bromación del 1,1-DPE en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la interfase.

W	$k_i/M^{-1}s^{-1}$
2.2	7.60×10^1
3.3	2.32×10^2
4.4	4.44×10^2
5.5	8.70×10^2
8.3	1.01×10^3
11.1	3.22×10^3
13.4	4.37×10^3
16.6	5.98×10^3
19.4	6.80×10^3

Tabla 4.9. Valores de k_i obtenidos para la reacción de bromación del 4-Me-DPE en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la interfase.

W	$k_i/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
2.2	2.63×10^2
3.3	5.86×10^2
4.4	1.38×10^3
5.5	2.19×10^3
8.3	5.45×10^3
11.1	6.81×10^3
13.4	9.24×10^3
16.6	1.07×10^4
19.4	1.08×10^4

Los resultados muestran que la constante de velocidad en la interfase, k_i , aumenta al hacerlo W hasta un valor a partir del cual permanece constante o varía muy lentamente. Esto se explica porque a concentraciones bajas de agua, valores bajos de W, se supone que el agua presente en el medio participa en la solvatación de los grupos de cabeza de los surfactantes y de sus contraiones, Na⁺, con la consiguiente disminución de la hidratación en la interfase. A medida que aumentamos W, aumentamos la fracción de agua enlazada pero también se incrementa la fracción de agua libre y la fluidez de la interfase, indicando una mayor disponibilidad del agua para tomar parte en la reacción de bromación asistiendo a la expulsión del ión Br⁻. Diferentes estudios postulan que la fracción de agua libre disponible aumenta hasta un valor de W=10-11, manteniéndose constante hasta W=18. Estos datos son concordantes con el comportamiento mostrado en la gráfica 4.18.



Gráfica 4.18. Variación del $\log k_i$ frente a W .

Si comparamos los resultados obtenidos de k_i con los de k_w , observamos una disminución de la reactividad si la reacción transcurre en la interfase pero siendo, aún así, suficientemente rápida.

Una mayor evidencia de que esta reacción transcurre en esta pseudofase de la microemulsión, se obtendría si el alqueno estuviera confinado en la interfase. Nosotros hemos encontrado un reactivo que satisface estas condiciones con el que comparar los resultados. A continuación en el apartado siguiente exponemos nuestros resultados.

4.3. REACCIÓN DE BROMACIÓN DEL POPC

El 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC), figura 4.1, es un fosfolípido de cadena larga derivado de la lecitina con un doble enlace *cis*, susceptible de ser bromado, y con una apariencia similar a la de un surfactante.

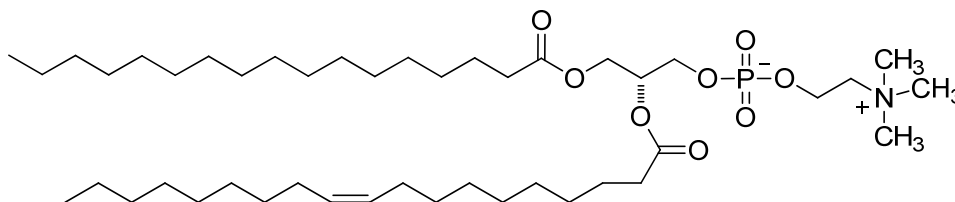


Figura 4.1. Representación del POPC.

La presencia y características del grupo fosfato, hace que el doble enlace esté confinado prácticamente en la película de AOT, por lo que necesariamente la reacción tiene que transcurrir en la interfase. Por tanto, este compuesto nos vale como patrón para obtener el valor de k_i y compararlo con el valor obtenido con las olefinas anteriores y corroborar o no que la reacción transcurre en la interfase.

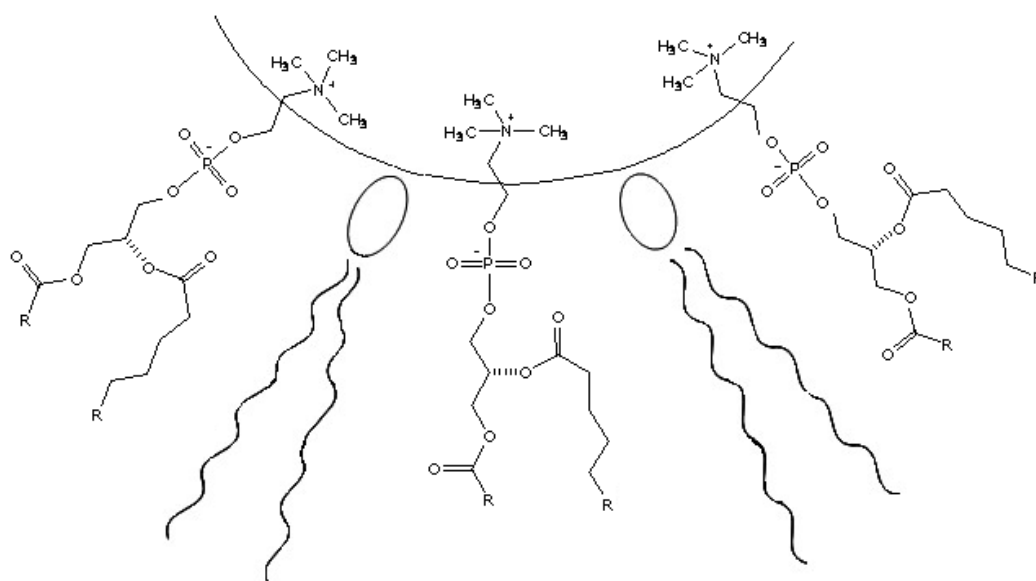


Figura 4.2. Situación del POPC en la interfase.

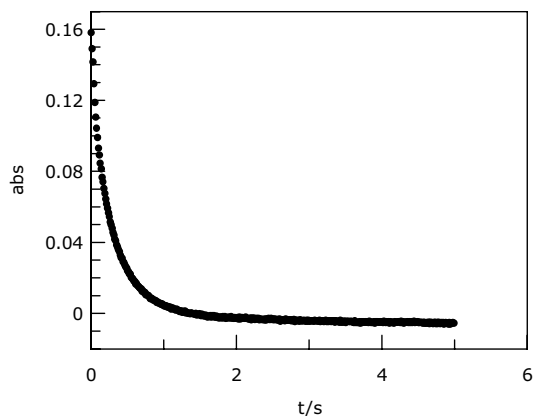
Para estudiar la reacción de bromación del POPC en microemulsiones AOT/ iC_8 / H_2O , realizamos una serie de experimentos en los que variamos la concentración de olefina. En este caso particular, mantenemos constante la relación de concentración entre el POPC y el AOT, $[POPC]/[AOT]=0.01$. La composición de la microemulsión también la modificamos de forma que $[AOT]$ varía desde 0.10-0.60, la relación molar $W=[H_2O]/[AOT]$ varía entre 3.3-13.9 y la relación molar $Z=[iC_8]/[H_2O]$ entre 6.71-57.88.

Los datos absorbancia/tiempo se ajustan, de nuevo, a la ecuación integrada de primer orden.

$$\frac{\ln(A_{\infty} - A_t)}{\ln(A_{\infty} - A_0)} = -k_{\text{obs}} t$$

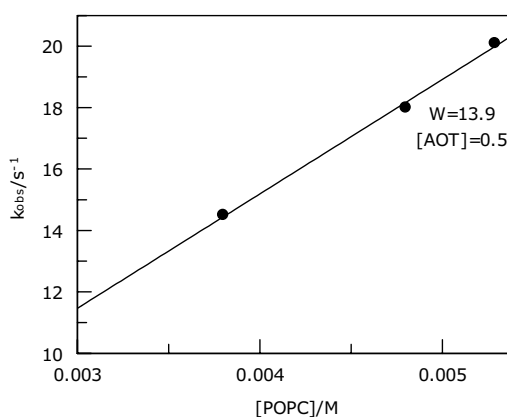
A_{∞} , absorbancia a tiempo infinito
 A_t , absorbancia a tiempo t
 A_0 , absorbancia a tiempo 0

[4.1]



Gráfica 4.19. Cinética de la reacción de bromación del POPC para $W=3.3$, $[AOT]=0.2M$ y $[POPC]=2.27 \times 10^{-3}M$.

En todos los casos hemos observado una dependencia lineal de k_{obs} frente a la concentración de POPC, determinando el valor de k_{app} .



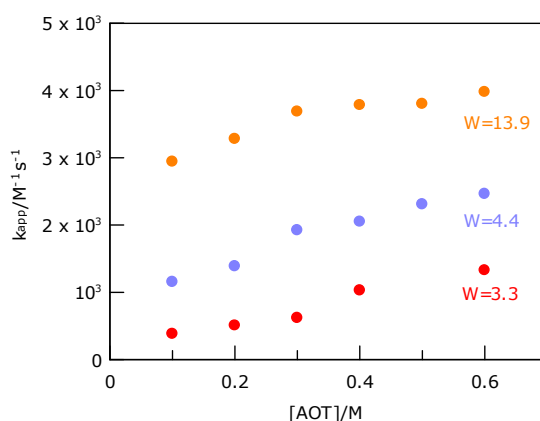
Gráfica 4.20. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a la $[POPC]/M$.

La tabla 4.10 muestra los valores obtenidos de k_{app} para la reacción de bromación del POPC en microemulsiones AOT/ iC_8 / H_2O .

Tabla 4.10. Valores de k_{app} obtenidos en la bromación del POPC en función de W, Z y [AOT].

W	Z	[AOT]	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
3.3	57.88	0.1	3.82×10^2
3.3	27.59	0.2	5.06×10^2
3.3	17.49	0.3	6.20×10^2
3.3	12.45	0.4	1.03×10^3
3.3	7.40	0.6	1.33×10^3
4.4	57.76	0.1	1.15×10^3
4.4	27.47	0.2	1.39×10^3
4.4	17.37	0.3	1.92×10^3
4.4	15.74	0.4	2.05×10^3
4.4	9.30	0.5	2.31×10^3
4.4	7.28	0.6	2.46×10^3
5.5	57.64	0.1	1.58×10^3
5.5	27.35	0.2	1.92×10^3
5.5	17.25	0.3	2.31×10^3
5.5	12.21	0.4	2.49×10^3
5.5	9.18	0.5	2.88×10^3
5.5	7.16	0.6	3.19×10^3
13.9	56.73	0.1	2.94×10^3
13.9	26.44	0.2	3.28×10^3
13.9	16.34	0.3	3.69×10^3
13.9	11.29	0.4	3.78×10^3
13.9	8.26	0.5	3.80×10^3
13.9	6.72	0.6	3.98×10^3

La constante de velocidad bimolecular aumenta su valor al incrementarse el valor de W para una concentración dada de AOT y, del mismo modo, incrementa su valor al incrementarse la [AOT] para un valor fijo de W. La gráfica 4.21 representa un ejemplo de los resultados obtenidos al estudiar la reacción.



Gráfica 4.21. Variación de k_{app} con la [AOT]/M para distintos W.

Al igual que ocurría con el *trans*-2-octeno, DPE y 4-Me-DPE; el bromo se reparte entre las tres pseudofases del sistema, mientras que el tribromuro se encontrará en la fase acuosa y el POPC en este caso, estará incorporado en la interfase.

La reacción tendrá lugar en la película de AOT ya que de nuevo muestra un comportamiento de primer orden y, por tanto, despreciamos la reacción en la fase oleica.

$$v = k_i \cdot [\text{Br}_2]_i \cdot [\text{ol}]_i \quad [4.21]$$

donde,

$$[\text{ol}]_i = \frac{[\text{ol}]_i \cdot V_T}{V_i} = \frac{[\text{ol}]_i}{[\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}}}$$

En nuestro caso además, $[\text{ol}]_i \approx 0.01 \cdot [\text{AOT}]$ y por tanto la ecuación se convierte en:

$$[\text{ol}]_i = \frac{0.01 \cdot [\text{AOT}]}{[\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}}} = \frac{0.01}{\bar{V}_{\text{AOT}}} = 2.70 \times 10^{-2}$$

Sustituyendo las concentraciones por las correspondientes expresiones:

$$v = k_i \cdot \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} \cdot 2.70 \times 10^{-2} \quad [4.24]$$

Desarrollando la ecuación:

$$\begin{aligned} v &= k_i^* \cdot \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} [\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} \\ k_{\text{obs}} &= \frac{v}{[\text{Br}_2]_{\text{TOTAL}}} = k_i^* \cdot \frac{K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z} \\ \frac{1}{k_{\text{obs}}} &= \frac{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z}{k_i^* \cdot K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}}} \\ \frac{1}{k_{\text{obs}}} &= \frac{(K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}})}{k_i^* \cdot K_{wi}^{\text{Br}} \cdot K_{oi}^{\text{Br}}} + \frac{1}{k_i^* \cdot K_{oi}^{\text{Br}}} \cdot Z \quad \text{donde } K_{oi}^{\text{Br}} = 6.8 \end{aligned}$$

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{(K_{\text{oi}}^{\text{Br}} \cdot W + K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}})}{k_i^* \cdot K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}} + \frac{0.147}{k_i^*} \cdot Z$$

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{(K_{\text{oi}}^{\text{Br}} \cdot W + K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}})}{k_i^* \cdot K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}} + \frac{0.147}{k_i \cdot 2.70 \times 10^{-2}} \cdot Z$$

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{(K_{\text{oi}}^{\text{Br}} \cdot W + K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}})}{k_i^* \cdot K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}} + \frac{5.4}{k_i} \cdot Z$$

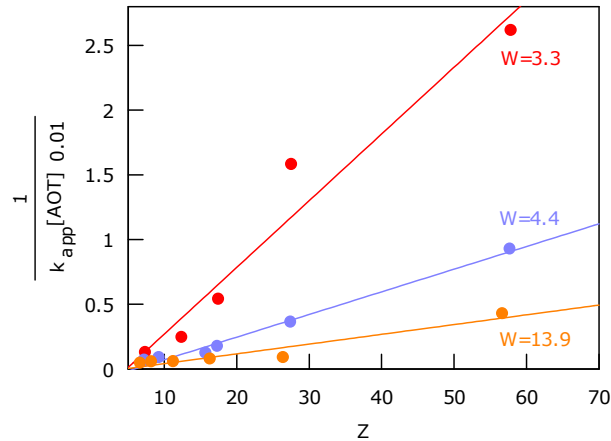
$$k_{\text{app}} = \frac{k_{\text{obs}}}{[\text{ol}]_i}$$

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{app}} \cdot [\text{ol}]_i = k_{\text{app}} \cdot [\text{AOT}] \cdot 0.01$$

Por tanto,

$$\frac{1}{k_{\text{app}} \cdot [\text{AOT}] \cdot 0.01} = \frac{(K_{\text{oi}}^{\text{Br}} \cdot W + K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}})}{k_i^* \cdot K_{\text{wi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}} + \frac{5.4}{k_i} \cdot Z \quad [4.25]$$

Esta ecuación predice una dependencia lineal de $\frac{1}{k_{\text{app}} \cdot [\text{AOT}] \cdot 0.01}$ frente a Z. A partir de la pendiente obtendremos el valor de la constante de velocidad en la interfase.



Gráfica 4.22. Ajuste de los datos del POPC a la ecuación 4.25 para la obtención de k_i .

A continuación la tabla 4.11 muestra los valores obtenidos de $k_i/M^{-1}s^{-1}$.

Tabla 4.11. Valores de k_i obtenidos ajustando los datos a la ecuación 4.25 para la bromación del POPC en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O.

W	$k_i/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
3.3	1.07×10^2
4.4	3.31×10^2
5.5	4.66×10^2
13.9	9.00×10^2

De nuevo, la constante de velocidad en la interfase disminuye al hacerlo W como consecuencia de la disminución de la polaridad de la interfase.

El POPC es un compuesto insoluble en agua con un grupo fosfato que dispone a la molécula de forma que el doble enlace esté situado en la película de AOT, y sea en la interfase de la microemulsión donde transcurra la reacción de bromación.

Este proceso está fuertemente inhibido a valores bajos de W ya que el agua presente en el medio de reacción está mayoritariamente comprometida con la solvatación de los grupos de cabeza del surfactante y de sus contraiones con la disminución de la hidratación en la interfase. Al incrementar la riqueza del agua del sistema se observa un incremento de la velocidad de reacción que nos indica una mayor disponibilidad del agua para tomar parte en la reacción asistiendo a la expulsión del ión Br⁻.

La gráfica 4.23 compara los resultados obtenidos para el *trans*-2-octeno con los obtenidos para el POPC. A la vista de los resultados, podemos afirmar que los valores anteriormente obtenidos son compatibles y consistentes con una reacción que transcurre en la interfase de la microemulsión.

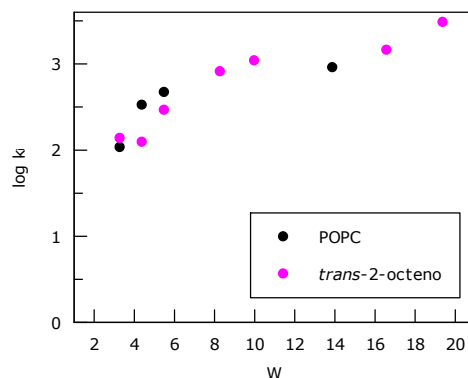


Gráfico 4.23. Comparación del comportamiento del $\log k_i$ frente a W para el *trans*-2-octeno y el POPC.

A pesar de que la bromación del *trans*-2-octeno, 1,1-difeniletileno y 4-metildifeniletileno en agua es significativamente mayor que en la interfase, la baja concentración de la olefina en la pseudofase acuosa origina que su bromación en ésta no sea competitiva con el proceso en la película de surfactante.

4.4. EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA REACCIÓN DE BROMACIÓN DE DIFENILETILENOS

En este apartado nos centramos en la bromación de una serie de difeniletilenos sustituidos en microemulsiones AOT/ iC_8 / H_2O .

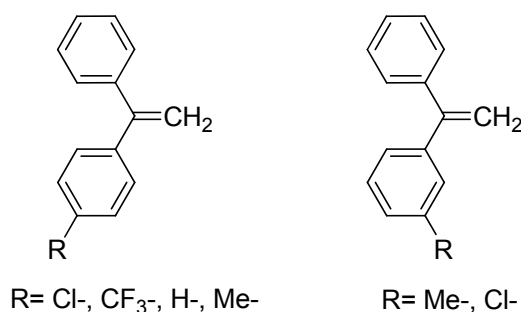
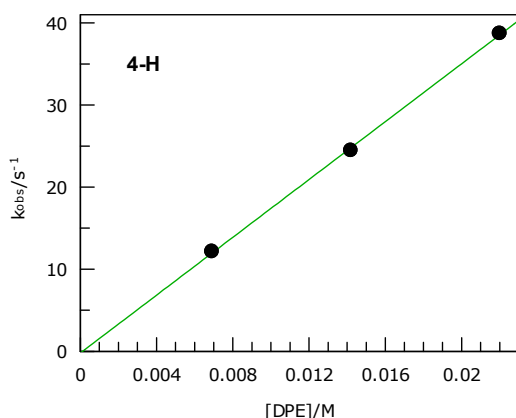


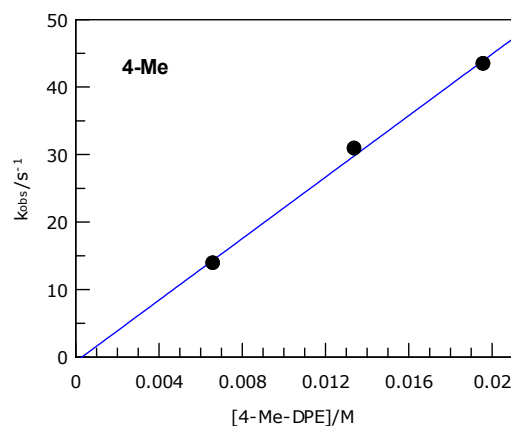
Figura 4.3

Realizamos series de experimentos en los que se hace variar la concentración de olefina para determinar el valor de la constante bimolecular aparente para cada composición de la microemulsión. La composición la modificamos de manera que la concentración de AOT varíe entre 0.10-0.60, W varíe entre 2.2-19.4 y Z entre 6.56 y 57.87. Para cada composición de la microemulsión realizamos experimentos a 3 concentraciones distintas.

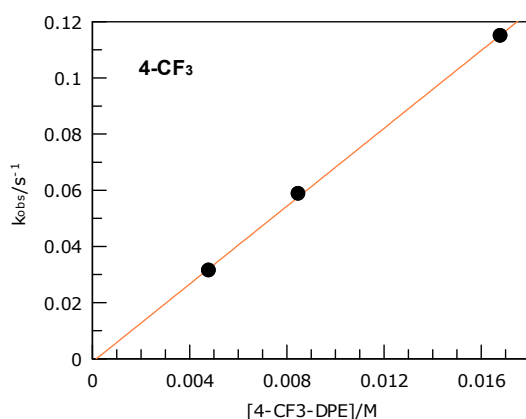
En todos los casos se han observado la existencia de una dependencia lineal entre la constante de velocidad de pseudo primer orden (k_{obs}) y la concentración de olefina total, como muestran las siguientes gráficas.



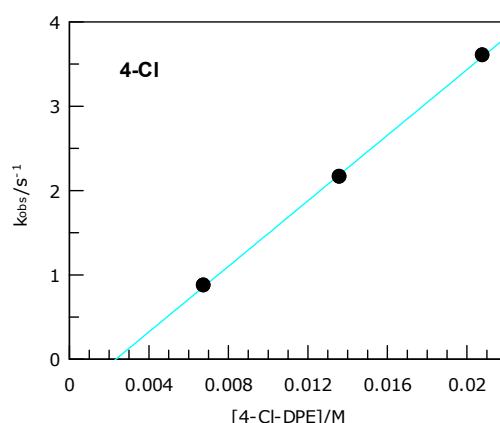
Gráfica 4.24. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[4-H-DPE]/M$ con $[AOT] 0.50$ y $W=11.1$



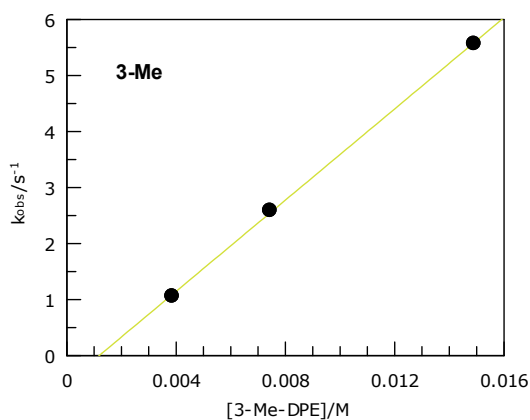
Gráfica 4.25. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[4-Me-DPE]/M$ con $[AOT] 0.10$ y $W=19.4$



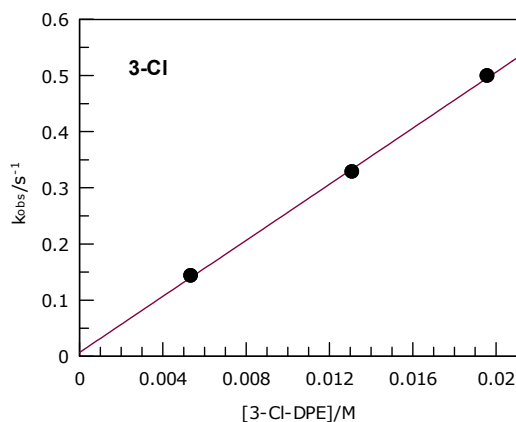
Gráfica 4.26. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[4-CF_3-DPE]/M$ con $[AOT]=0.10$ y $W=16.6$



Gráfica 4.27. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[4-Cl-DPE]/M$ con $[AOT]=0.10$ y $W=16.6$



Gráfica 4.28. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[3-Me-DPE]/M$ con $[AOT]=0.10$ y $W=13.9$



Gráfica 4.29. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[3-Cl-DPE]/M$ con $[AOT]=0.10$ y $W=13.9$

La existencia de esta dependencia lineal de k_{obs} frente a la concentración de olefina está de acuerdo con el mecanismo de reacción observado en agua y disolventes próticos.

La reacción tiene lugar a través de la formación de un ión bromonio como intermedio de reacción.

Como en los casos anteriores se han determinado los valores de k_{app} para cada una de las composiciones de microemulsión estudiadas.

Tabla 4.12. Valores obtenidos de k_{app} para la bromación del **4-Me-DPE** en microemulsiones de AOT/ iC_8 /H₂O a 25 °C.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	5.590×10^1
3.3	57.74	0.10	1.221×10^2
4.4	57.62	0.10	2.859×10^2
5.5	57.50	0.10	4.514×10^2
8.3	57.20	0.10	1.125×10^3
11.1	56.90	0.10	1.413×10^3
11.1	36.77	0.15	2.095×10^3
11.1	26.70	0.20	2.653×10^3
11.1	16.63	0.30	5.451×10^3
11.1	11.60	0.40	6.789×10^3
11.1	8.58	0.50	9.352×10^3
11.1	6.56	0.60	1.183×10^4
13.9	56.59	0.10	1.925×10^3
16.6	56.30	0.10	2.239×10^3
19.4	55.99	0.10	2.278×10^3

Resultados y discusión

Tabla 4.13. Valores obtenidos de k_{app} para la bromación del **4-H-DPE** en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O a 25 °C.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$	W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	7.236×10^0	11.1	11.60	0.40	1.339×10^3
3.3	57.74	0.10	2.217×10^1	11.1	8.58	0.50	1.762×10^3
4.4	118.03	0.05	2.100×10^1	11.1	6.56	0.60	2.357×10^3
4.4	57.62	0.10	4.259×10^1	13.9	117.00	0.05	2.073×10^2
4.4	27.42	0.20	8.413×10^1	13.9	56.59	0.10	4.207×10^2
4.4	12.32	0.40	1.701×10^2	13.9	26.4	0.20	8.719×10^2
5.5	117.91	0.05	4.225×10^1	13.9	11.29	0.40	1.898×10^3
5.5	57.50	0.10	8.403×10^1	13.9	6.26	0.60	3.133×10^3
5.5	27.30	0.20	1.710×10^2	16.6	56.30	0.10	6.041×10^2
5.5	12.20	0.40	3.441×10^2	16.6	26.09	0.20	1.272×10^3
8.3	117.6	0.05	9.512×10^2	16.6	16.03	0.30	1.998×10^3
8.3	57.20	0.10	1.911×10^2	16.6	10.99	0.40	2.832×10^3
8.3	27.00	0.20	3.900×10^2	16.6	5.96	0.60	4.747×10^3
8.3	11.90	0.40	8.122×10^2	19.4	55.99	0.10	6.803×10^2
8.3	6.86	0.60	1.262×10^3	19.4	35.86	0.15	1.057×10^3
11.1	117.3	0.05	1.590×10^2	19.4	25.79	0.20	1.447×10^3
11.1	56.90	0.10	3.229×10^2	19.4	15.72	0.30	2.318×10^3
11.1	36.77	0.15	5.226×10^2	19.4	10.69	0.40	3.288×10^3
11.1	26.70	0.20	6.420×10^2	19.4	7.67	0.50	4.414×10^3
11.1	16.63	0.30	9.265×10^2	19.4	5.66	0.60	5.674×10^3

Tabla 4.14. Valores de k_i obtenidos para el **4-CI-DPE** suponiendo reacción en la interfase.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	3.753×10^0
3.3	57.74	0.10	6.701×10^0
4.4	57.62	0.10	1.488×10^1
5.5	57.50	0.10	3.091×10^1
8.3	57.20	0.10	8.355×10^1
11.1	56.90	0.10	1.123×10^2
11.1	36.77	0.15	1.877×10^2
11.1	26.70	0.20	2.441×10^2
11.1	16.63	0.30	3.685×10^2
11.1	11.60	0.40	5.300×10^2
11.1	8.58	0.50	6.387×10^2
11.1	6.56	0.60	7.441×10^2
13.9	56.59	0.10	2.060×10^2
16.6	56.30	0.10	1.944×10^2
19.4	55.99	0.10	2.287×10^2

Tabla 4.15. Valores de k_i obtenidos para el **4-CF₃-DPE** suponiendo reacción en la interfase.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	2.675×10^{-1}
3.3	57.74	0.10	5.221×10^{-1}
4.4	57.62	0.10	1.201×10^0
5.5	57.50	0.10	1.212×10^0
8.3	57.20	0.10	2.966×10^0
11.1	56.90	0.10	5.276×10^0
11.1	36.77	0.15	9.411×10^0
11.1	26.70	0.20	1.081×10^1
11.1	16.63	0.30	1.822×10^1
11.1	11.60	0.40	2.309×10^1
11.1	8.58	0.50	2.714×10^1
11.1	6.56	0.60	3.285×10^1
13.9	56.59	0.10	6.431×10^0
16.6	56.30	0.10	6.999×10^0
19.4	55.99	0.10	8.342×10^0

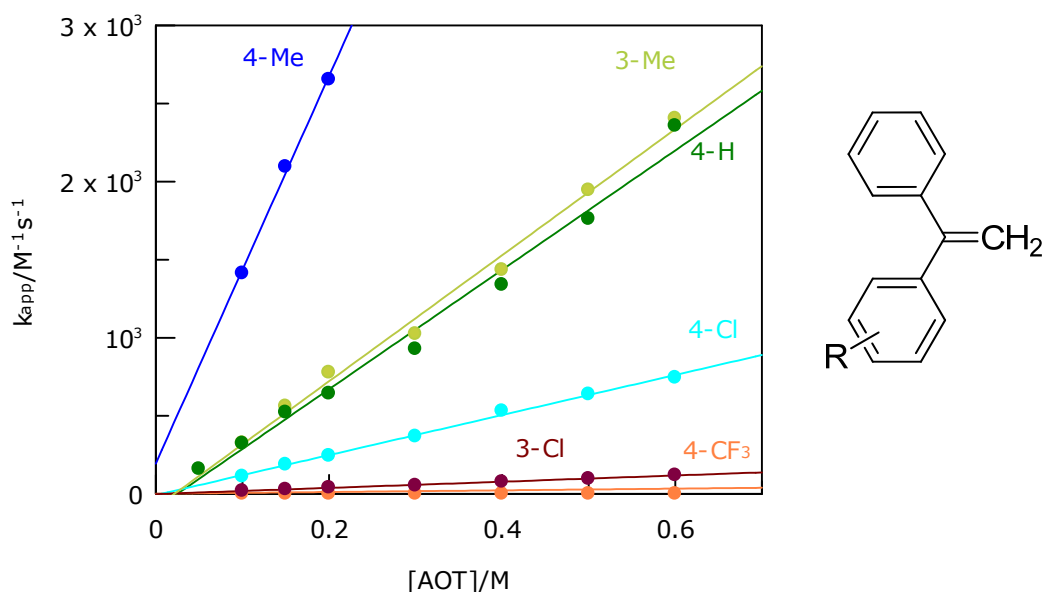
Tabla 4.16. Valores de k_i obtenidos para el **3-Cl-DPE** suponiendo reacción en la interfase.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	3.603×10^{-1}
3.3	57.74	0.10	1.353×10^0
4.4	57.62	0.10	2.671×10^0
5.5	57.50	0.10	5.200×10^0
8.3	57.20	0.10	1.142×10^1
11.1	56.90	0.10	1.901×10^1
11.1	36.77	0.15	2.908×10^1
11.1	26.70	0.20	3.982×10^1
11.1	16.63	0.30	5.363×10^1
11.1	11.60	0.40	7.633×10^1
11.1	8.58	0.50	9.659×10^1
11.1	6.56	0.60	1.199×10^2
13.9	56.59	0.10	2.505×10^1
16.6	56.30	0.10	3.242×10^1
19.4	55.99	0.10	4.193×10^1

Tabla 4.17. Valores de k_i obtenidos para el **3-CH₃-DPE** suponiendo reacción en la interfase.

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.87	0.10	7.603×10^0
3.3	57.74	0.10	1.812×10^1
4.4	57.62	0.10	4.041×10^1
5.5	57.50	0.10	7.013×10^1
8.3	57.20	0.10	1.709×10^2
11.1	56.90	0.10	3.255×10^2
11.1	36.77	0.15	5.608×10^2
11.1	26.70	0.20	7.777×10^2
11.1	16.63	0.30	1.024×10^3
11.1	11.60	0.40	1.435×10^3
11.1	8.58	0.50	1.945×10^3
11.1	6.56	0.60	2.404×10^3
13.9	56.59	0.10	4.071×10^2
16.6	56.30	0.10	5.655×10^2
19.4	55.99	0.10	5.763×10^2

Para todos los compuestos la k_{app} aumenta su valor al incrementarse W para una concentración fija de [AOT], así como al variar la concentración de surfactante para W constante.



Gráfica 4.30. Variación de k_{app} con la [AOT]/M para W=11.1.

Para la interpretación de los resultados empleamos el modelo de la pseudofase. Realizamos la interpretación cuantitativa de los resultados

experimentales para lo que consideramos que el bromo está repartido entre las tres pseudofases del sistema, mientras que el tribromuro se encontrará en la fase acuosa.

Asumimos que la olefina se repartirá entre las tres pseudofases del sistema. Si la reacción tuviese lugar en la fase orgánica las cinéticas de la reacción se ajustarían a una reacción de segundo orden, pero como nuestras cinéticas se ajustan a primer orden descartamos esta posibilidad.

Basándonos en los resultados anteriores descartamos que la reacción tenga lugar en la fase acuosa y consideramos que la reacción tiene lugar únicamente en la interfase de la microemulsión.

En este caso la ecuación de velocidad de la reacción es:

$$v = k_i \cdot [\text{Br}_2]_i \cdot [\text{ol}]_i^1 \quad [4.21]$$

Teniendo en cuenta las expresiones de las concentraciones en la interfase y el valor de las constantes de reparto, obtenemos la ecuación 4.23 que nos permite calcular el valor de la constante de velocidad en la interfase,

$$\frac{1}{k_{\text{app}} \cdot [\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}} \cdot Z} = \frac{(K_{\text{oi}}^{\text{Br}} + K_{\text{oi}}^{\text{ol}})}{k_i \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{ol}}} + \frac{Z}{k_i \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}} \cdot K_{\text{oi}}^{\text{ol}}} \quad [4.23]$$

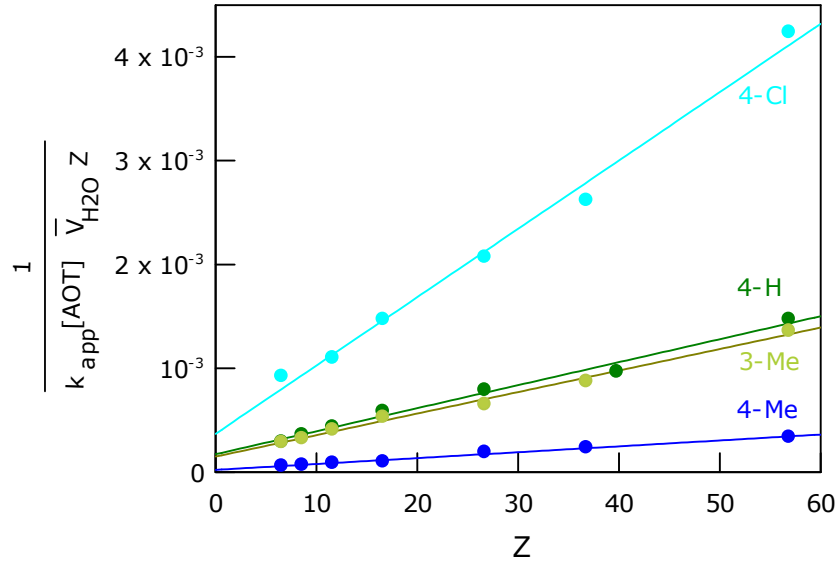
donde $\bar{V}_{\text{AOT}} = 0.37 \text{ l/mol}$.

Esta ecuación predice una dependencia lineal de $\frac{1}{k_{\text{app}} \cdot [\text{AOT}] \cdot \bar{V}_{\text{AOT}} \cdot Z}$ frente a Z .

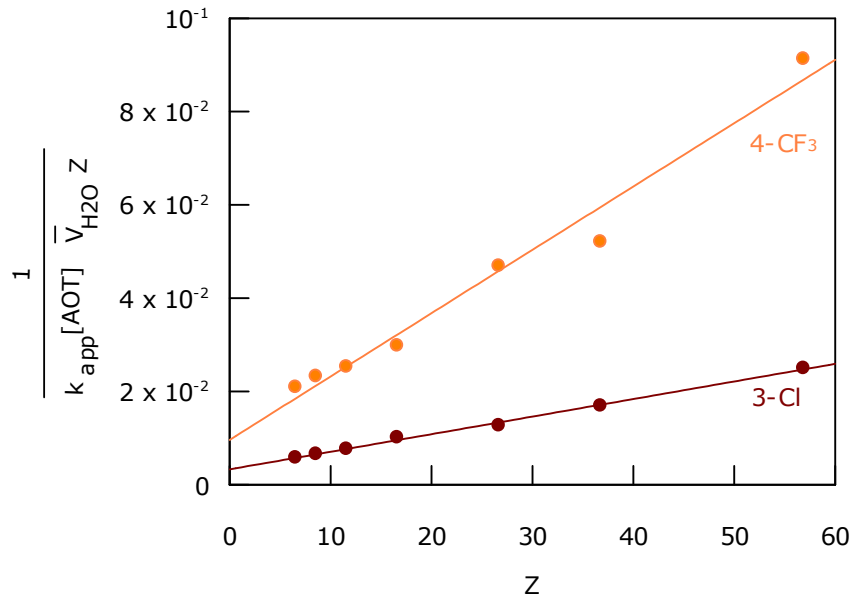
A continuación la tabla 4.18 muestra los valores de la constante de reparto octanol/agua para cada compuesto.

Tabla 4.18. Valores de las constantes de reparto octanol/agua.⁶⁵

DPE	P
4-H	1.60×10^{-4}
4-Me	4.58×10^{-5}
4-CF ₃	1.48×10^{-5}
4-Cl	2.64×10^{-5}
3-Me	4.58×10^{-5}
3-Cl	3.03×10^{-5}



Gráfica 4.31. Ajuste de los datos a la ecuación 4.23 para la obtención de k_i .



Gráfica 4.32. Ajuste de los datos a la ecuación 4.23 para la obtención de k_i .

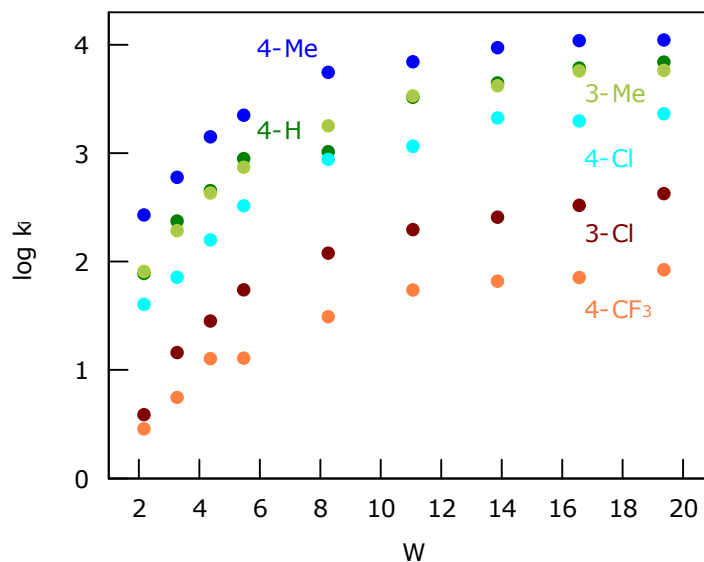
Conociendo la pendiente podemos obtener el valor de $K_{oi}^{Br} + K_{oi}^{ol}$. Como $K_{oi}^{Br} = 6.8^{ref.64}$ obtenemos el valor de K_{oi}^{ol} . Despejando, obtenemos el valor k_i para cada composición de la microemulsión.

A continuación la tabla 4.19 muestra los valores calculados para $k_i/M^{-1}s^{-1}$.

Tabla 4.19. Valores de k_i obtenidos para la reacción de bromación del 1,1-DPE en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O suponiendo reacción únicamente en la interfase.

W	$k_i/M^{-1}s^{-1}$					
	4-CF ₃	3-Cl	4-Cl	4-H	3-Me	4-Me
2.2	2.81x10 ⁰	3.78x10 ⁰	3.94x10 ¹	7.60x10 ¹	7.98x10 ¹	2.63x10 ²
3.3	5.45x10 ⁰	1.41x10 ¹	7.00x10 ¹	2.32x10 ²	1.89x10 ²	5.86x10 ²
4.4	1.25x10 ¹	2.78x10 ¹	1.55x10 ²	4.44x10 ²	4.21x10 ²	1.38x10 ³
5.5	1.16x10 ¹	5.39x10 ¹	3.20x10 ²	8.70x10 ²	7.27x10 ²	2.19x10 ³
8.3	3.05x10 ¹	1.17x10 ²	8.58x10 ²	1.01x10 ³	1.76x10 ³	5.45x10 ³
11.1	5.37x10 ¹	1.93x10 ²	1.14x10 ³	3.22x10 ³	3.31x10 ³	6.81x10 ³
13.4	6.47x10 ¹	2.52x10 ²	2.07x10 ³	4.37x10 ³	4.10x10 ³	9.24x10 ³
16.6	6.98x10 ¹	3.23x10 ²	1.94x10 ³	5.98x10 ³	5.64x10 ³	1.07x10 ⁴
19.4	8.23x10 ¹	4.14x10 ²	2.26x10 ³	6.80x10 ³	5.69x10 ³	1.08x10 ⁴

A continuación la gráfica 4.33 muestra la variación del $\log k_i$ frente a W para todos los difeniletlenos.



Gráfica 4.33. Variación del $\log k_i$ frente a W para los distintos difeniletlenos.

En la gráfica podemos observar dos efectos: por un lado el que tienen los sustituyentes en uno de los anillos aromáticos sobre la velocidad de reacción y por otro lado, el efecto de variar la fracción de agua, expresada por el parámetro W.

Los resultados pueden ser explicados a través de la consideración de un mecanismo tipo solvólisis S_N1 , en el cual el proceso transcurre vía formación de un carbocatión o ión bromonio dependiendo del efecto inductivo de los sustituyentes. En la bibliografía⁴³ encontramos que para etilenos con anillos aromáticos monosustituídos con valores de $\sigma^+ < 0.6$, el intermedio es generalmente un carbocatión. Esto explicaría el orden de reactividad encontrado en nuestro caso para los difeniletilenos monosustituídos ya que a medida que aumenta la densidad electrónica del benceno mejora la estabilización electrostática del carbocatión.

El hecho de que k_i varíe con W está relacionado con los cambios en las propiedades de la interfase, especialmente la polaridad.

Existen pocos estudios de la variación de las propiedades físicas de las microemulsiones en función del parámetro W , principalmente aquellas propiedades como la polaridad de la interfase, viscosidad y agua de penetración.

Es difícil definir y medir la polaridad de modo que generalmente se utilizan escalas empíricas basadas por ejemplo, en medidas realizadas por sondas solvatocrómicas como la 2,-difeníl-4-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)-fenolato, $ET_{(30)}$. El espectro de absorción del $ET_{(30)}$ se desplaza a longitudes de onda menores cuando aumenta la polaridad del disolvente y este hecho se utiliza para construir escalas de polaridad.

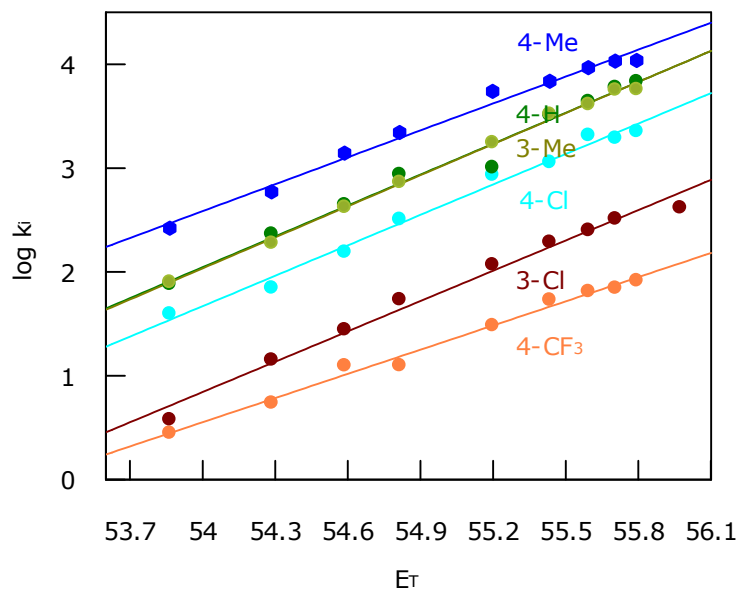
Los valores de $ET_{(30)}$ pueden ser calculados a partir de la longitud de onda máxima, λ_{max} , por la ecuación 4.26 y se define como la transición de energía de la banda solvatocrómica de la sonda determinada a la longitud de onda del máximo.

$$E_T = \frac{hcN_A}{\lambda_{max}} = \frac{28591}{\lambda_{max}} \quad [4.26]$$

Donde h es la constante de Planck, c es la velocidad de la luz, N_A el número de Avogadro y λ_{max} la longitud de onda correspondiente al máximo en la banda solvatocrómica expresada en nm.

Reichardt y cols.⁷¹ midieron los valores de E_T de microemulsiones de AOT y observaron que aumenta ligeramente con W , estando comprendidos en el margen $E_T=55-57$ kcal/mol, lo que indica que la polaridad de la interfase

está comprometida entre el metanol, $E_T=55.5$ kcal/mol y el ácido fórmico, $E_T=56.6$ kcal/mol.



Gráfica 4.34. Variación del $\log k_i$ con E_T

Como puede verse en la gráfica 4.34 existe una buena correlación entre los valores del $\log k_i$ y el parámetro de la polaridad en la interfase.

La dependencia de E_T con W ha sido medida a través de la ecuación 4.27. Esto es necesario para poder interpolar los valores de E_T .

$$E_T = \frac{a + bW}{1 + cW} \quad [4.27]$$

Los parámetros obtenidos nos permiten calcular E_T para cada valor de W .

$$\begin{aligned} a &= 52.2 \pm 0.2 \\ b &= 16.7 \pm 2.85 \\ c &= 0.296 \pm 0.051 \end{aligned}$$

Todos los valores de E_T están por debajo del valor de E_T del agua ($E_T=63.1$ kcal/mol) y próximos a los del metanol y ácido fórmico. Por tanto, estamos en disposición de comparar nuestros resultados de la constante de velocidad en la interfase con los obtenidos en otros estudios en metanol⁷² y ácido fórmico.⁷³

Tabla 4.20. Valores de la constante de velocidad de bromación en metanol, ácido fórmico y microemulsiones AOT/iC₈/H₂O a 25 °C obtenidos en el presente trabajo.

Sustituyente	k_{obs} (metanol) ⁷²	k_{obs} (ác.fórmico) ⁷³	k_i (W=11.1)
4-Me	1.56×10^4		6.81×10^3
3-Me	3.28×10^3		3.31×10^3
4-H	1.67×10^3	3.35×10^3	3.22×10^3
4-Cl	4.73×10^2		1.14×10^3
3-Cl	7.30×10^1		1.93×10^2

Los datos de k_i en la interfase son compatibles con los valores en medios de polaridad similar.

Por otro lado, la dependencia de la constante de velocidad en la interfase con la fracción en agua, depende también del mecanismo.

Estudios anteriores, realizados en nuestro laboratorio,⁷⁴ de solvólisis del difenilmetilcloruro en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O, muestran que la reacción transcurre mediante un mecanismo S_N1, donde k_i decrece al disminuir W. Puesto que el carbocatión desarrollado en la bromación del DPE es similar al carbocatión de la solvólisis del difenilmetilcloruro, es importante establecer si existe una correlación entre las velocidades de bromación y solvólisis en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O.

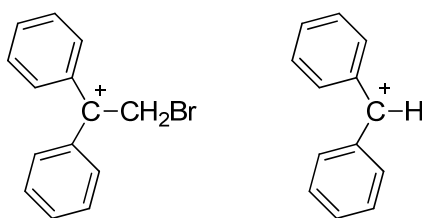


Figura 4.4

A continuación la tabla 4.21 muestra los valores obtenidos de k_i para la solvólisis de difenilmetilcloruro en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O obtenidos previamente en nuestro laboratorio.

Resultados y discusión

Tabla 4.21. Valores de k_i/s^{-1} de la solvólisis del difenilmetilcloruro en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O a 25 °C.

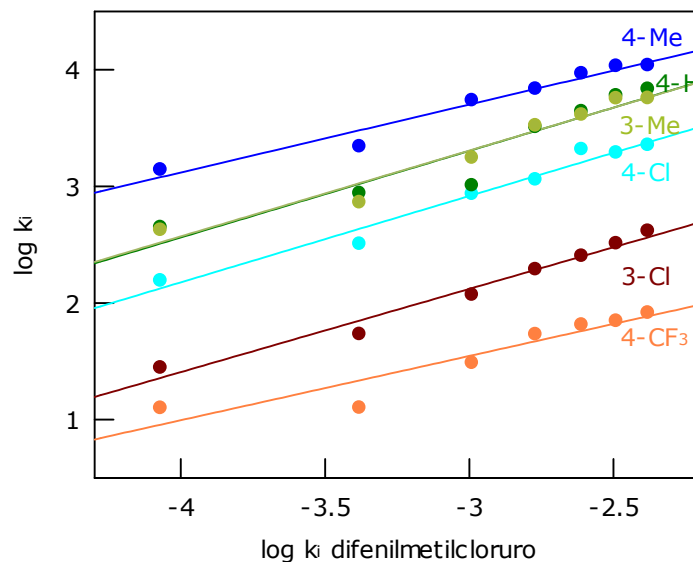
W	k_i/s^{-1}
4	1.34×10^{-4}
5	2.45×10^{-4}
6	5.32×10^{-4}
7	9.36×10^{-4}
10	1.35×10^{-3}
13	2.02×10^{-3}
18	3.60×10^{-3}
23	5.73×10^{-3}
28	7.12×10^{-3}

Para interpolar k_i/s^{-1} y poder compararlo con los mismos valores de W de los difeniletilenos, hemos establecido una dependencia de k-W correspondiente a un polinomio de segundo orden, $k=a+bW+cW^2$. Hemos obtenidos los valores que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4.22. Valores extrapolados de k_i para la solvólisis del difenilmetilcloruro en microemulsiones de AOT/iC₈/H₂O.

W	Logk_i
4.4	-4.07
5.5	-3.38
8.3	-2.99
11.1	-2.77
13.9	-2.61
16.6	-2.49
19.4	-2.38

A continuación la gráfica 4.35 muestra la relación existente entre el $\log k_i$ para los difeniletilenos sustituidos en la posición 4 con el $\log k_i$ del difenilmetilcloruro. La correlación entre ambas constantes de velocidad es buena.



Gráfica 4.35. Representación de $\log k_i$ para los difeniletlenos frente al $\log k_i$ para el difenilmetilcloruro.

4.5. BROMACIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO EN MICROEMULSIONES AOT/ iC_8 / H_2O

El alcohol alílico es un alcohol de cadena corta con un doble enlace, parcialmente soluble en agua. Por tanto, es esperado un comportamiento diferente a los alquenos anteriormente presentados.

Mostramos en este apartado los resultados obtenidos del estudio cinético de la reacción de bromación de este alcohol en microemulsiones de AOT/ iC_8 / H_2O .

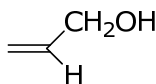


Figura 4.5

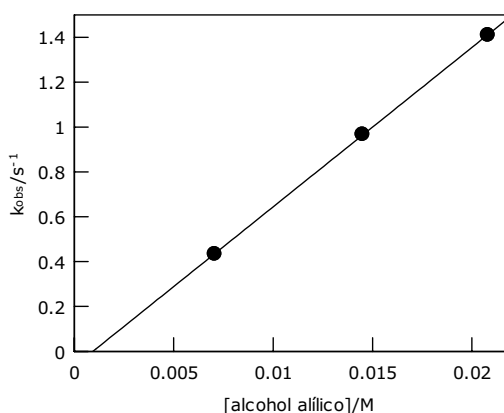
Las reacciones las estudiamos siguiendo la desaparición de la banda de Br_3^- a 415 nm. mediante un espectrofotómetro Stopped-Flow, cuya mezcla de celda mantuvimos a temperatura constante de 25 ± 0.1 °C.

Las condiciones utilizadas fueron de pseudo primer orden asegurando que la concentración de Br_2 es 10 veces inferior a la de olefina.

Para estudiar la influencia de la composición de la microemulsión sobre la velocidad de reacción, realizamos una serie de experimentos en los que hacemos variar la concentración de olefina para determinar el valor de la constante bimolecular aparente para cada composición de la microemulsión de AOT. La composición la modificamos de manera que la concentración de AOT varía entre 0.10-0.60, el tamaño de gota W entre 2.2-19.4 y Z entre 5.66-57.90. Para cada composición realizamos experimentos a 3 concentraciones diferentes.

Los datos absorbancia/tiempo muestran un comportamiento cinético que se ajusta a una ecuación de primer orden, con lo que podemos descartar que la reacción transcurra en la fase oleica.

En todos los casos se ha observado la existencia de una dependencia lineal entre la constante de velocidad, k_{obs} , y la concentración total de alcohol, como muestra la gráfica 4.36.



Grafica 4.36. Representación de k_{obs}/s^{-1} frente a $[alcohol\ alílico]/M$ en microemulsión AOT/ iC_8/H_2O , con $[AOT]=0.10M$ y $W=2.2$.

Esto indica que el mecanismo de reacción es el mismo que el observado en agua y disolventes próticos, es decir, a través de la formación de un ión bromonio como intermedio de reacción y finalmente el ataque del ión bromonio para dar los productos de la reacción, siendo esta última la etapa determinante de la velocidad de reacción.

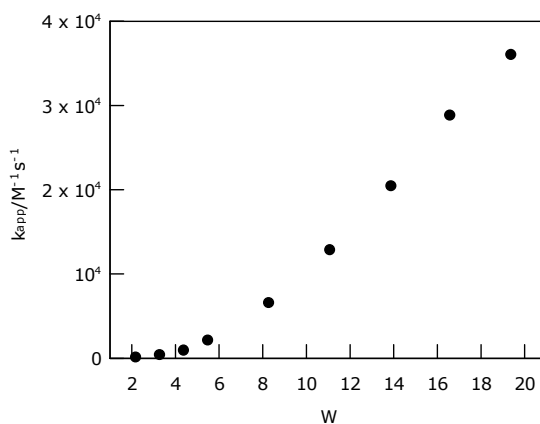
$$k_{obs}=k_{app}[olefina] \quad [4.2]$$

A continuación la tabla 4.23 muestra los valores de k_{app} para cada composición de la microemulsión.

Tabla 4.23. Valores de k_{app} obtenidos para el alcohol alílico en función de W, Z y la [AOT].

W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$	W	Z	[AOT]/M	$k_{app}/M^{-1}s^{-1}$
2.2	57.9	0.10	7.10×10^1	11.1	56.9	0.10	1.25×10^4
2.2	37.7	0.15	6.97×10^1	11.1	36.8	0.15	1.16×10^4
2.2	27.7	0.20	8.23×10^1	11.1	26.7	0.20	1.16×10^4
2.2	17.6	0.30	7.91×10^1	11.1	16.6	0.30	1.28×10^4
2.2	12.6	0.40	7.69×10^1	11.1	11.6	0.40	1.20×10^4
2.2	9.5	0.50	7.45×10^1	11.1	8.58	0.50	1.16×10^4
2.2	7.5	0.60	7.08×10^1	11.1	6.56	0.60	1.13×10^4
3.3	57.7	0.10	2.90×10^2	13.9	56.6	0.10	1.42×10^4
3.3	37.6	0.15	3.59×10^2	13.9	36.5	0.15	1.73×10^4
3.3	27.5	0.20	3.44×10^2	13.9	26.4	0.20	1.77×10^4
3.3	17.5	0.30	3.64×10^2	13.9	16.3	0.30	2.04×10^4
3.3	12.4	0.40	3.53×10^2	13.9	11.3	0.40	1.69×10^4
3.3	9.4	0.50	3.21×10^2	13.9	8.27	0.50	1.48×10^4
3.3	7.4	0.60	3.40×10^2	13.9	6.26	0.60	1.43×10^4
4.4	57.6	0.10	8.10×10^2	16.6	56.3	0.10	2.45×10^4
4.4	37.5	0.15	9.42×10^2	16.6	36.4	0.15	2.16×10^4
4.4	27.4	0.20	9.27×10^2	16.6	29.1	0.20	3.65×10^4
4.4	17.4	0.30	8.92×10^2	16.6	16.0	0.30	2.88×10^4
4.4	12.3	0.40	9.10×10^2	16.6	11.0	0.40	2.93×10^4
4.4	9.30	0.50	8.79×10^2	16.6	7.97	0.50	2.31×10^4
4.4	7.28	0.60	7.37×10^2	16.6	5.96	0.60	2.47×10^4
5.5	57.5	0.10	1.62×10^3	19.4	56.0	0.10	2.91×10^4
5.5	37.6	0.15	1.91×10^3	19.4	35.9	0.15	3.19×10^4
5.5	27.3	0.20	2.06×10^3	19.4	25.8	0.20	3.23×10^4
5.5	17.2	0.30	2.08×10^3	19.4	15.7	0.30	3.60×10^4
5.5	12.2	0.40	1.89×10^3	19.4	10.7	0.40	3.60×10^4
5.5	9.18	0.50	1.84×10^3	19.4	7.67	0.50	2.91×10^4
5.5	7.17	0.60	1.70×10^3	19.4	5.66	0.60	2.84×10^4
8.3	57.2	0.10	5.81×10^3				
8.3	37.1	0.15	6.45×10^3				
8.3	27.0	0.20	6.07×10^3				
8.3	16.9	0.30	6.53×10^3				
8.3	11.9	0.40	6.24×10^3				
8.3	8.88	0.50	5.66×10^3				
8.3	6.86	0.60	4.25×10^3				

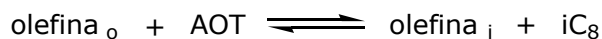
La constante de velocidad bimolecular aumenta al hacerlo el valor del parámetro W.



Gráfica 4.37. Variación de $k_{app}/M^{-1}s^{-1}$ frente a W para $[AOT]=0.3M$.

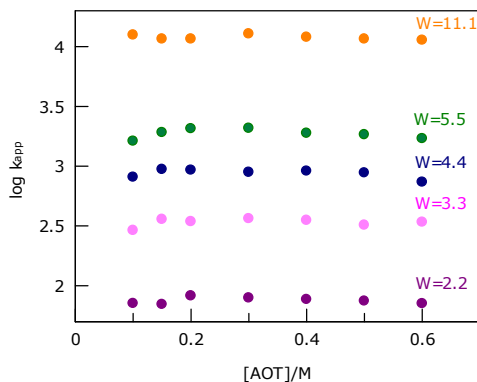
Generalmente se observa un incremento de la velocidad cuando se produce un incremento de la concentración de AOT, observándose una leve curvatura que tendería a un valor límite. La gráfica 4.38 representa la relación entre k_{app} y la $[AOT]$ para W constante. Este comportamiento se explica en base a dos posibles situaciones: primero que estemos en el valor límite de la curva, es decir, toda la olefina está asociada a la interfase, u otra posibilidad es que el reparto entre las diferentes fases de la microemulsión varíe.

Nosotros planteamos el siguiente equilibrio,



Esquema 4.7

por tanto, al aumentar la concentración de AOT, aumentamos la de olefina en la interfase, disminuyendo su concentración en la fase acuosa.



Gráfica 4.38. Variación del $\log k_{app}$ frente a $[AOT]/M$.

4.6. BROMACIÓN DEL 4-MeO-DPE EN MICROEMULSIONES AOT/IC₈/H₂O

En este apartado mostramos los resultados obtenidos al estudiar la reacción de bromación del 4-MeO-DPE en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O. Este compuesto merece un apartado distinto al ser diferente su comportamiento, como mostraremos a continuación.

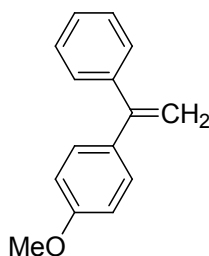


Figura 4.6

Las reacciones las estudiamos siguiendo la desaparición de la banda del Br₃⁻. Las condiciones utilizadas fueron de pseudo primer orden asegurando que la concentración de Br₂ es 10 veces inferior a la de olefina.

Para estudiar la influencia de la composición de la microemulsión sobre la velocidad de reacción, realizamos series de experimentos en los que hacemos variar la concentración de olefina para determinar el valor de la constante bimolecular aparente para cada composición de la microemulsión. La composición la modificamos de manera que la concentración de AOT varía entre 0.10-0.60M, la W entre 2.2-19.4 y Z entre 5.66-57.90. Para cada composición realizamos experimentos a 3 concentraciones diferentes.

Los datos absorbancia/tiempo se ajustan a la ecuación integrada de primer orden.

La tabla 4.24 muestra los resultados obtenidos para la bromación del 4-MeO-DPE para cada composición de la microemulsión.

Resultados y discusión

Tabla 4.24. Valores de k_{obs} para la reacción de bromación del 4-MeO-DPE en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O a 25 °C en función de W, [AOT] y Z.

W	[AOT]/M	Z	[olefina]/M	$k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$	medias
2.2	0.10	57.9	0.00257	0.459	0.463
2.2	0.10	57.9	0.00814	0.461	
2.2	0.10	57.9	0.01470	0.469	
2.2	0.15	37.7	0.00355	0.663	0.672
2.2	0.15	37.7	0.00817	0.680	
2.2	0.15	37.7	0.01280	0.673	
2.2	0.20	27.7	0.00452	0.781	0.784
2.2	0.20	27.7	0.00881	0.790	
2.2	0.20	27.7	0.01180	0.782	
2.2	0.30	17.6	0.00378	1.182	1.175
2.2	0.30	17.6	0.00874	1.179	
2.2	0.30	17.6	0.01540	1.164	
2.2	0.40	12.6	0.00250	1.403	1.397
2.2	0.40	12.6	0.00802	1.392	
2.2	0.40	12.6	0.01220	1.397	
2.2	0.50	9.5	0.00328	1.601	1.596
2.2	0.50	9.5	0.00750	1.602	
2.2	0.50	9.5	0.01020	1.584	
2.2	0.60	7.5	0.00331	1.989	1.969
2.2	0.60	7.5	0.00798	1.982	
2.2	0.60	7.5	0.01500	1.935	

Tercera Parte

W	[AOT]/M	Z	[olefina]/M	k_{obs}/s^{-1}	medias
3.3	0.10	57.7	0.00301	1.480	1.503
3.3	0.10	57.7	0.00747	1.513	
3.3	0.10	57.7	0.01090	1.516	
3.3	0.15	37.6	0.00348	2.135	2.144
3.3	0.15	37.6	0.00650	2.156	
3.3	0.15	37.6	0.01000	2.140	
3.3	0.20	27.5	0.00309	3.084	3.072
3.3	0.20	27.5	0.00571	3.084	
3.3	0.20	27.5	0.01010	3.048	
3.3	0.30	17.5	0.00293	4.345	4.373
3.3	0.30	17.5	0.00593	4.407	
3.3	0.30	17.5	0.01020	4.367	
3.3	0.40	12.4	0.00333	5.124	5.123
3.3	0.40	12.4	0.00767	5.142	
3.3	0.40	12.4	0.01470	5.103	
3.3	0.50	9.4	0.00243	6.361	6.445
3.3	0.50	9.4	0.00581	6.472	
3.3	0.50	9.4	0.00940	6.502	
3.3	0.60	7.4	0.00414	7.704	7.801
3.3	0.60	7.4	0.00755	7.858	
3.3	0.60	7.4	0.01410	7.840	
4.4	0.10	57.6	0.00507	2.274	2.282
4.4	0.10	57.6	0.01010	2.283	
4.4	0.10	57.6	0.02040	2.289	
4.4	0.15	37.5	0.00483	3.753	3.837
4.4	0.15	37.5	0.01230	3.870	
4.4	0.15	37.5	0.01560	3.888	
4.4	0.20	27.4	0.00376	3.560	3.787
4.4	0.20	27.4	0.00698	4.039	
4.4	0.20	27.4	0.01400	3.761	
4.4	0.30	17.4	0.00636	6.404	6.454
4.4	0.30	17.4	0.01160	6.438	
4.4	0.30	17.4	0.01850	6.521	
4.4	0.40	12.3	0.00538	9.121	9.379
4.4	0.40	12.3	0.01340	9.463	
4.4	0.40	12.3	0.02510	9.552	
4.4	0.50	9.30	0.00624	10.83	11.16
4.4	0.50	9.30	0.01500	11.16	
4.4	0.50	9.30	0.02700	11.49	
4.4	0.60	7.28	0.00429	12.93	13.55
4.4	0.60	7.28	0.00769	13.77	
4.4	0.60	7.28	0.01470	13.96	

Resultados y discusión

W	[AOT]/M	Z	[olefina]/M	k_{obs}/s^{-1}	medias
5.5	0.10	57.5	0.00261	6.301	6.251
5.5	0.10	57.5	0.00539	6.199	
5.5	0.10	57.5	0.01080	6.253	
5.5	0.15	37.6	0.00286	8.680	8.952
5.5	0.15	37.6	0.00655	9.129	
5.5	0.15	37.6	0.01070	9.047	
5.5	0.20	27.3	0.00328	12.93	13.19
5.5	0.20	27.3	0.00693	13.31	
5.5	0.20	27.3	0.01090	13.34	
5.5	0.30	17.2	0.00440	18.92	19.14
5.5	0.30	17.2	0.00786	19.16	
5.5	0.30	17.2	0.01360	19.34	
5.5	0.40	12.2	0.00326	28.26	28.74
5.5	0.40	12.2	0.00643	28.80	
5.5	0.40	12.2	0.01270	29.17	
5.5	0.50	9.18	0.00364	34.43	34.82
5.5	0.50	9.18	0.00898	34.94	
5.5	0.50	9.18	0.01180	35.09	
5.5	0.60	7.17	0.00295	40.33	39.92
5.5	0.60	7.17	0.00814	39.73	
5.5	0.60	7.17	0.01090	39.70	
8.3	0.10	57.2	0.00307	14.76	15.02
8.3	0.10	57.2	0.00832	15.20	
8.3	0.10	57.2	0.01330	15.10	
8.3	0.15	37.1	0.00448	21.17	21.19
8.3	0.15	37.1	0.00659	21.24	
8.3	0.15	37.1	0.01240	21.17	
8.3	0.20	27.0	0.00331	32.08	32.97
8.3	0.20	27.0	0.00686	33.21	
8.3	0.20	27.0	0.01130	33.63	
8.3	0.30	16.9	0.00314	47.19	47.25
8.3	0.30	16.9	0.00659	47.35	
8.3	0.30	16.9	0.00859	47.22	
8.3	0.40	11.9	0.00248	66.21	68.13
8.3	0.40	11.9	0.00709	69.12	
8.3	0.40	11.9	0.01260	69.07	
8.3	0.50	8.88	0.00267	82.87	85.63
8.3	0.50	8.88	0.00455	85.76	
8.3	0.50	8.88	0.00902	88.25	
8.3	0.60	6.86	0.00314	99.4	101.2
8.3	0.60	6.86	0.00507	102.2	
8.3	0.60	6.86	0.00848	102.0	

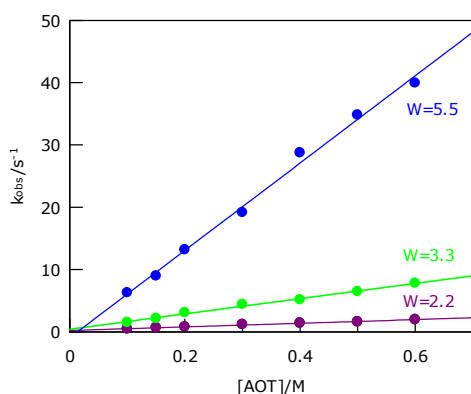
Tercera Parte

W	[AOT]/M	Z	[olefina]/M	k _{obs} /s ⁻¹	medias
11.1	0.10	56.9	0.00314	23.12	24.20
11.1	0.10	56.9	0.00286	24.41	
11.1	0.10	56.9	0.01180	25.06	
11.1	0.15	36.8	0.00381	39.69	40.28
11.1	0.15	36.8	0.00867	40.22	
11.1	0.15	36.8	0.01280	40.92	
11.1	0.20	26.7	0.00400	48.76	49.89
11.1	0.20	26.7	0.00840	50.09	
11.1	0.20	26.7	0.01230	50.83	
11.1	0.30	16.6	0.00390	76.87	78.58
11.1	0.30	16.6	0.01180	79.56	
11.1	0.30	16.6	0.01720	79.30	
11.1	0.40	11.6	0.00426	98.93	100.1
11.1	0.40	11.6	0.00752	100.6	
11.1	0.40	11.6	0.01300	100.7	
11.1	0.50	8.58	0.00379	127.6	130.7
11.1	0.50	8.58	0.00831	131.4	
11.1	0.50	8.58	0.01680	133.0	
11.1	0.60	6.56	0.00362	177.5	179.7
11.1	0.60	6.56	0.00929	182.4	
11.1	0.60	6.56	0.01420	179.2	
13.9	0.10	56.6	0.00428	30.42	31.73
13.9	0.10	56.6	0.00829	33.19	
13.9	0.10	56.6	0.01250	31.58	
13.9	0.15	36.5	0.00333	45.74	44.82
13.9	0.15	36.5	0.00809	45.61	
13.9	0.15	36.5	0.01160	43.11	
13.9	0.20	26.4	0.00317	63.13	64.75
13.9	0.20	26.4	0.00829	24.47	
13.9	0.20	26.4	0.01170	66.65	
13.9	0.30	16.3	0.00326	110.9	113.6
13.9	0.30	16.3	0.00779	114.7	
13.9	0.30	16.3	0.01280	115.2	
13.9	0.40	11.3	0.00388	164.3	165.7
13.9	0.40	11.3	0.00686	166.5	
13.9	0.40	11.3	0.00995	166.3	
13.9	0.50	8.27	0.00252	210.2	216.1
13.9	0.50	8.27	0.00848	215.2	
13.9	0.50	8.27	0.01050	222.8	
13.9	0.60	6.26	0.00331	298.2	298.8
13.9	0.60	6.26	0.00571	298.1	
13.9	0.60	6.26	0.01310	300.0	

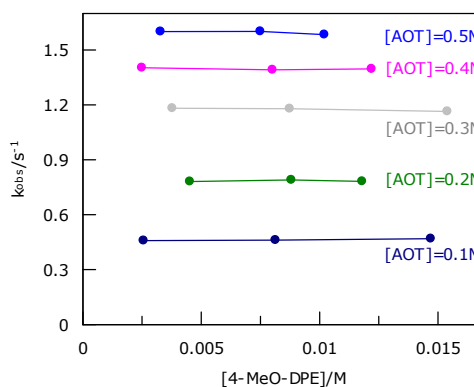
Resultados y discusión

W	[AOT]/M	Z	[olefina]/M	$k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$	medias
16.6	0.10	56.3	0.00251	38.93	40.07
16.6	0.10	56.3	0.00780	41.06	
16.6	0.10	56.3	0.01430	40.22	
16.6	0.15	36.4	0.00409	49.67	51.25
16.6	0.15	36.4	0.00855	51.94	
16.6	0.15	36.4	0.01190	40.22	
16.6	0.20	29.1	0.00457	49.67	84.53
16.6	0.20	29.1	0.01040	51.94	
16.6	0.20	29.1	0.01460	52.13	
16.6	0.30	16.0	0.00445	82.18	128.3
16.6	0.30	16.0	0.00898	85.72	
16.6	0.30	16.0	0.01440	85.68	
16.6	0.40	11.0	0.00409	126.4	183.6
16.6	0.40	11.0	0.00883	129.9	
16.6	0.40	11.0	0.01190	128.5	
16.6	0.50	7.97	0.00431	179.1	252.6
16.6	0.50	7.97	0.00845	184.2	
16.6	0.50	7.97	0.01410	187.6	
16.6	0.60	5.96	0.00300	247.1	326.9
16.6	0.60	5.96	0.00826	250.9	
16.6	0.60	5.96	0.01390	259.7	
19.4	0.10	56.0	0.00462	45.63	47.17
19.4	0.10	56.0	0.00896	46.98	
19.4	0.10	56.0	0.01840	48.90	
19.4	0.15	35.9	0.00493	68.52	71.55
19.4	0.15	35.9	0.01020	71.81	
19.4	0.15	35.9	0.02070	74.32	
19.4	0.20	25.8	0.00386	84.60	89.90
19.4	0.20	25.8	0.00967	92.09	
19.4	0.20	25.8	0.02210	93.00	
19.4	0.30	15.7	0.00300	123.4	144.0
19.4	0.30	15.7	0.00671	153.2	
19.4	0.30	15.7	0.01130	155.3	
19.4	0.40	10.7	0.00440	220.5	223.8
19.4	0.40	10.7	0.00743	224.5	
19.4	0.40	10.7	0.01720	226.4	
19.4	0.50	7.67	0.00402	336.3	344.3
19.4	0.50	7.67	0.00995	345.6	
19.4	0.50	7.67	0.01430	351.1	
19.4	0.60	5.66	0.00517	467.2	468.6
19.4	0.60	5.66	0.01150	470.6	
19.4	0.60	5.66	0.01630	468.8	

Para todas las composiciones k_{obs} varía con la concentración de AOT (gráfica 4.39). Esto es debido a que al aumentar la concentración de AOT aumentamos la concentración de olefina en la interfase y disminuimos su presencia en la fase acuosa.



Gráfica 4.39. Variación de la constante de velocidad con la concentración de AOT para $W=2.2$



Gráfica 4.40. Variación de la constante de velocidad con la concentración de olefina para $W=2.2$ y $0.10 \leq [AOT] \leq 0.60$

La gráfica 4.40 muestra la variación de la k_{obs}/s^{-1} frente a la concentración de 4-MeO-DPE. El comportamiento aquí observado de esta olefina difiere de las estudiadas anteriormente. En este caso, la velocidad de la reacción observada es independiente de la concentración de la olefina para cada composición de la microemulsión. Relacionamos este comportamiento con un cambio en el mecanismo de la reacción.

Está ampliamente aceptado que la bromación de olefinas transcurre en medios polares a través de un mecanismo similar al de solvólisis, en el cual la etapa limitante de la reacción es la formación de un intermedio catiónico. Sin embargo, algunos autores como Brown y cols.⁷⁵ han propuesto un mecanismo en el cual la etapa determinante de la reacción sería la formación de productos.

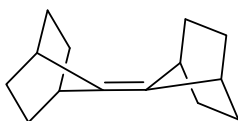


Figura 4.7

Al estudiar la reacción de bromación del alqueno de la figura 4.7 en metanol y ácido fórmico (análogos en polaridad a los de la interfase de la microemulsión) encuentran un comportamiento de orden uno en exceso de olefina y una constante de velocidad que disminuye al aumentar la concentración de bromo presente en disolución; pero obtienen un resultado inesperado al estudiar el efecto isotópico cinético, encontrando que la reacción es más rápida cuando los hidrógenos son sustituidos por deuterios.

$$\text{EIC} = \frac{k_D}{k_H} = 1.83 \text{ cuando la } [\text{Br}^-] = 0.04\text{M}$$

El efecto isotópico cinético secundario observado puede ser atribuido a tres posibles efectos, hiperconjugativo, inductivo o estérico. El efecto inductivo no parece relevante en este caso, ya que ningún enlace C-H o C-D participa en la reacción. Estos autores atribuyen los resultados al efecto estérico ya que la amplitud de la vibración C-D es menor que la C-H y por tanto, la reacción es más rápida. De este modo, si el paso limitante de la reacción fuese la formación del intermedio de reacción, ésta no debería ser sensible al efecto isotópico. El mecanismo que proponen estos autores es el siguiente:



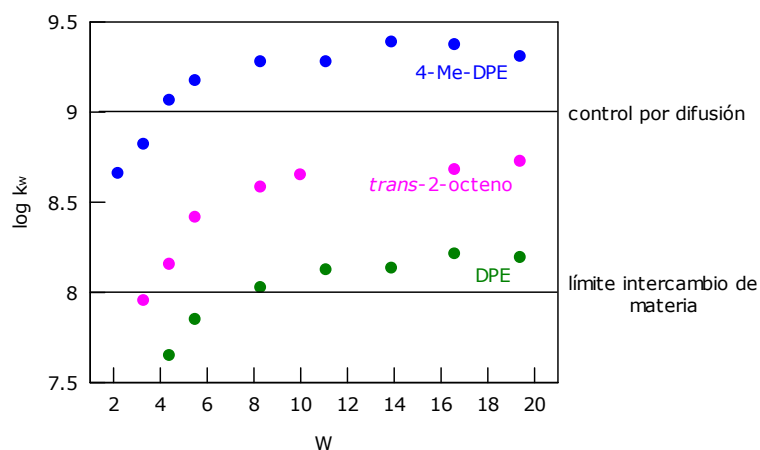
Esquema 4.8

es decir, para una olefina muy impedida en un disolvente sin agua, encuentran que la etapa lenta de la reacción es el ataque sobre el bromocarbocatión.

Nosotros hemos encontrado un comportamiento similar pero en un medio con gran cantidad de agua. El hecho de que la velocidad de bromación del 4-MeO-DPE, sea independiente de la concentración de la olefina, sugiere que el cambio de mecanismo observado respecto al del resto de DPE estudiadas, está relacionado con el efecto inductivo del sustituyente 4-MeO.

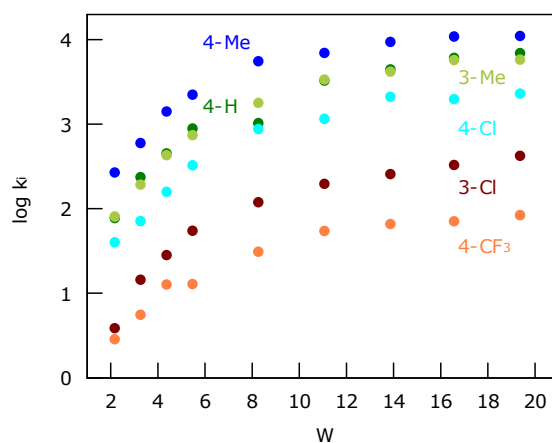
Si la reacción transcurriese en la fase acuosa de la microemulsión, con un mecanismo en el cual la etapa rápida fuese la formación de productos, esperaríamos un aumento de la velocidad de reacción siendo ésta mayor que

el control por difusión (gráfica 4.41). Esto implicaría una $k_1 \sim 10^9$ y una $k_2 \sim 10^6$, y por tanto, la segunda etapa sería igualmente la etapa lenta de la reacción.



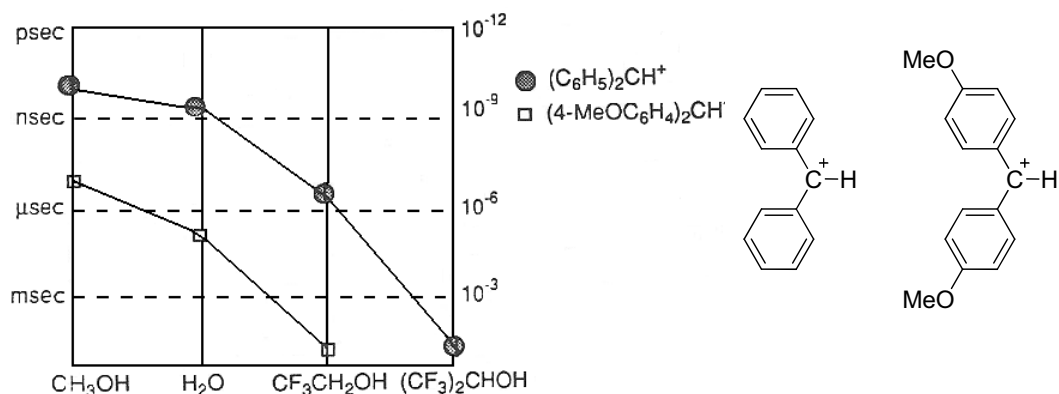
Gráfica 4.41

Si la reacción transcurriese en la interfase, bajo el mismo mecanismo, tendríamos una $k \sim 10^5$, lo que implicaría un tiempo de vida media del ión bromonio de μs (gráfica 4.42).



Gráfica 4.42

McClelland y cols.,⁷⁶ estudiaron la estabilidad de carbocationes como $(C_6H_5)_2CH^+$ y $(4-MeOC_6H_4)_2CH^+$ (figura 4.8.), similares al nuestro, mediante técnicas de flash fotólisis en mezclas $H_2O:CF_3CH_2OH$, obteniendo los resultados que se muestran en la gráfica 4.43.

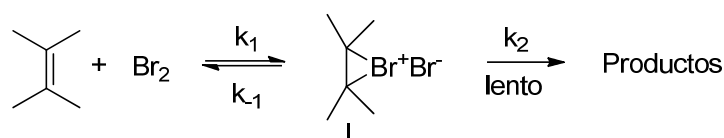


Gráfica 4.43. Tiempos de vida media frente a composición.

Figura 4.8

Nuestro catión debido a la presencia del bromo, estará más próximo a los valores del $(4-MeOC_6H_4)_2CH^+$. De este modo, en agua tendríamos un $\mu s < t_{1/2} < ns$, mientras que si nos acercamos a valores del CF_3CH_2OH , que tiene una polaridad similar a la de la interfase, tenemos un $t_{1/2}$ para el catión de ms. Esto parece razonable con un mecanismo en el que al cambiar el sustituyente aceleramos la formación del ión bromonio y ralentizamos su descomposición.

Por tanto, el mecanismo que proponemos ahora es el siguiente:



Esquema 4.9

El esquema envuelve un pre-equilibrio, en el cual un intermedio está en equilibrio con los reactivos. Esta situación surge cuando la velocidad de formación del intermedio y su conversión otra vez a reactivos son mucho más rápidas que la formación de productos. Por tanto, podemos expresar la velocidad de reacción como,

$$v = k_2 \cdot [I] \quad [4.28]$$

$$\text{donde la constante de equilibrio } K = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[I]}{[ol] \cdot [Br_2]} \quad [4.29]$$

Teniendo en cuenta la concentración de bromo total, podemos obtener la concentración de intermedio,

$$[\text{Br}_2]_{\text{Total}} = [\text{Br}_2] + [\text{I}]$$

Despejando en la ecuación 4.29 obtenemos la expresión para la velocidad 4.30.

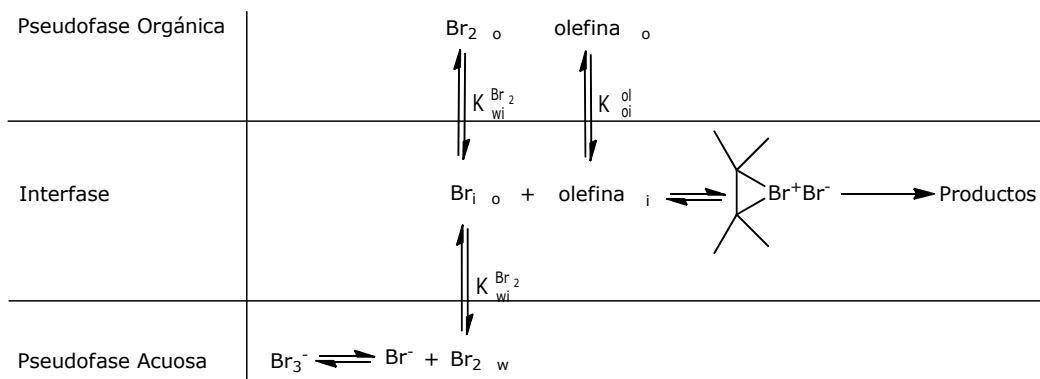
$$[\text{Br}_2]_{\text{Total}} = [\text{I}] + \frac{[\text{I}]}{K \cdot [\text{ol}]} = [\text{I}] \cdot \left(1 + \frac{1}{K \cdot [\text{ol}]}\right) = [\text{I}] \cdot \left(\frac{1 + K \cdot [\text{ol}]}{K \cdot [\text{ol}]}\right)$$

$$[\text{I}] = \frac{K \cdot [\text{ol}]}{1 + K \cdot [\text{ol}]} [\text{Br}_2]_{\text{Total}}$$

$$v = \frac{k_2 \cdot K \cdot [\text{ol}] \cdot [\text{Br}_2]_{\text{Total}}}{1 + K \cdot [\text{ol}]} \cong \frac{k_2 \cdot K \cdot [\text{ol}] \cdot [\text{Br}_2]_{\text{Total}}}{K \cdot [\text{ol}]} \cong k_2 \cdot [\text{Br}_2]_{\text{Total}} \quad [4.30]$$

Aplicando esta ecuación de velocidad al modelo de la pseudofase transcurriendo en la interfase, obtenemos la siguiente expresión para la velocidad de la reacción.

$$v = k_2 \cdot [\text{Br}_2]_i \quad [4.31]$$



Esquema 4.6

La concentración de bromo en la interfase viene expresada por la ecuación

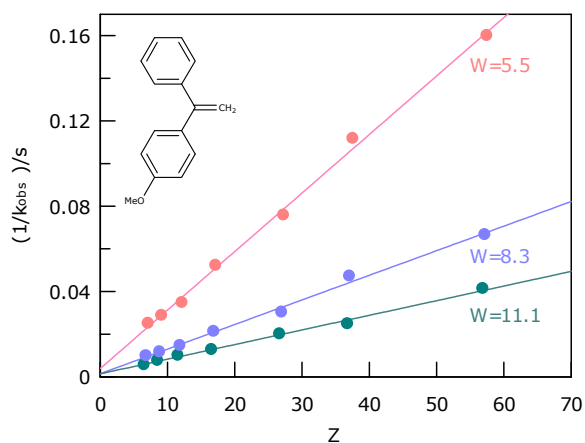
$$[\text{Br}_2]_i = \frac{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot K_{wi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{Total}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot K_{wi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z + K_{oi}^{\text{Br}} \cdot W} \cong \frac{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot K_{wi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{Total}}}{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot K_{wi}^{\text{Br}} + K_{wi}^{\text{Br}} \cdot Z}$$

$$[\text{Br}_2]_i \cong \frac{K_{oi}^{\text{Br}} \cdot [\text{Br}_2]_{\text{Total}}}{K_{oi}^{\text{Br}} + Z}$$

$$\text{Por tanto, } k_{\text{obs}} = \frac{k_2 \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}}{K_{\text{oi}}^{\text{Br}} + Z}$$

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{K_{\text{oi}}^{\text{Br}} + Z}{k_2 \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}} = \frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_2 \cdot K_{\text{oi}}^{\text{Br}}} \cdot Z \quad [4.32]$$

Esta ecuación predice un comportamiento lineal de $1/k_{\text{obs}}$ frente a Z para cada W . La gráfica 4.44 es un ejemplo de los resultados obtenidos.



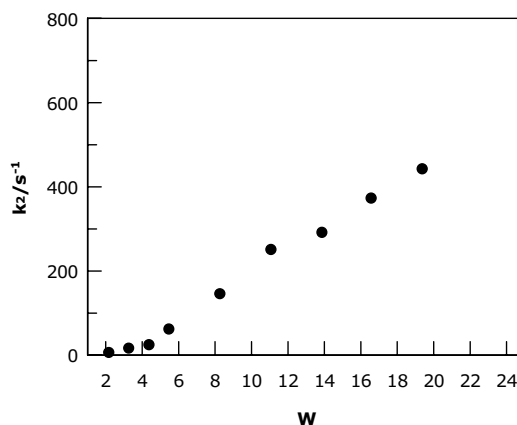
Gráfica 4.44. Representación de $1/k_{\text{obs}}$ frente a Z .

A partir de la pendiente y la ordenada debería ser fácilmente calculado tanto k_2 como $K_{\text{oi}}^{\text{Br}}$. Sin embargo, los errores en el cálculo de la ordenada hacen que esto no sea posible. Únicamente es posible la estimación para $W=2.2$, 3.3 y 4.4 , obteniendo como valores de $K_{\text{oi}}^{\text{Br}} = 9.3$, 4.8 y 3.8 , respectivamente. Estos valores son compatibles con un valor de $K_{\text{oi}}^{\text{Br}} = 6$ obtenido de otros estudios cinéticos.

Para obtener los valores de k_2 para las distintas composiciones de la microemulsión, utilizamos el valor de $K_{\text{oi}}^{\text{Br}} = 6$. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.25.

Tabla 4.25. Valores de k_2 obtenidos con
$$K_{\text{oi}}^{\text{Br}} = 6.$$

W	k_2/s^{-1}	$t_{1/2}/\text{s}^{-1}$
2.2	5.17	1.34×10^{-1}
3.3	15.6	4.44×10^{-2}
4.4	23.5	2.95×10^{-2}
5.5	60.7	1.14×10^{-2}
8.3	145	4.78×10^{-3}
11.1	250	2.77×10^{-3}
13.9	290	2.39×10^{-3}
16.6	372	1.86×10^{-3}
19.4	441	1.55×10^{-3}

Gráfica 4.45. Representación de k_{obs} frente a W .

Igual que en los casos anteriores, k_2 aumenta al incrementarse la fracción de agua del sistema que forma parte de la reacción asistiendo la expulsión del ión Br^- .

Con estos valores de k_2 , obtenemos los valores de $t_{1/2}$ de este ión bromonio (tabla 4.25), consistentes con los valores obtenidos por Johnston y McClelland y compatibles con una reacción transcurriendo en la interfase, en la cual, la etapa lenta de la reacción es la formación de los productos.

5. CONCLUSIONES

Los resultados experimentales del estudio del *trans*-2-octeno y de diferentes difeniletilenos en microemulsiones AOT/iC₈/H₂O han sido interpretados empleando el Modelo de la Pseudofase que considera a los reactivos repartidos entre las distintas fases de la microemulsión, explicando los resultados de manera satisfactoria.

La bromación no tiene lugar en ningún caso en la fase orgánica, ya que la reacción es de primer orden. La reacción tampoco tiene lugar en la fase acuosa, ya que en este caso, la k_w estaría por encima de los límites de difusión. Por tanto, la reacción transcurre en la interfase. Los datos de k_i han sido comparados con los obtenidos para el POPC, compuesto insoluble en agua con un grupo fosfato que dispone a la molécula de forma que el doble enlace esté situado en la película de AOT y sea necesariamente en la interfase donde transcurre la reacción. Los resultados son del mismo orden de magnitud confirmando que la bromación de estas olefinas transcurre en la interfase.

El mecanismo de reacción está de acuerdo con el observado en agua y disolventes próticos (a excepción del 4-MeO). La reacción tiene lugar en un proceso lento a través de la formación de un ión bromonio como intermedio de la reacción, seguida de un proceso rápido del ataque del ión bromuro para dar los correspondientes productos de reacción.

La velocidad en la interfase disminuye al hacerlo W , ya que el agua presente en el medio está comprometida con la solvatación de los grupos de cabeza del surfactante y de sus contraiones con la consiguiente disminución de la hidratación en la interfase. Al incrementarse la riqueza en agua del

sistema, k_i aumenta debido a una mayor disponibilidad del agua para tomar parte en la reacción asistiendo la expulsión del ión Br^- .

El estudio del efecto del sustituyente sobre la DPE (con excepción del 4-MeO-DPE) muestra que a mayor densidad electrónica del sustituyente la especie se hace más reactiva. Esto está de acuerdo con un mecanismo disociativo, cuyo estado de transición está más estabilizado.

La bromación del 4-MeO-DPE, muestra un mecanismo de reacción distinto al de otros DPE. En este caso, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de olefina. Esto es debido a que la etapa rápida es ahora la formación del intermedio catiónico y su conversión otra vez a reactivos, siendo la etapa lenta la formación de productos.

Por último, la bromación del alcohol arílico, parcialmente soluble en agua, muestra reacción tanto en la fase acuosa como en la interfase.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 K. Holmberg, *Eur. J. Org.*, 731 (2007)
- 2 J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **72**, 1525 (1972)
- 3 C. Tanford, *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, Wiley Interscience: New York, 1980
- 4 B. Lindman, H. Wennerström, *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin, **87**, 1980
- 5 T. P. Hoar, J. H. Schulman, *Nature*, **102**, 152 (1943)
- 6 J. H. Schulman, W. Stoecknius, L. M. Prince, *J. Phys. Chem.*, **63**, 1677 (1959)
- 7 P. A. Winsor, *Trans. Faraday Soc.*, **44**, 376 (1948)
- 8 Y. Talmon, S. Prager, *J. Phys. Chem.*, **69**, 2984 (1978)
- 9 M. Dvornitzky, M. Guyot, M. Laguerre, J. P. L. Pesant, R. Ober, C. Taupin, *J. Chem. Phys.*, **69**, 2379 (1978)
- 10 M. Drifford, J. Tabony, A. D. Geyer, *Chem. Phys. Lett.*, **96**, 119 (1983)
- 11 M. F. Eicke, J. Rehak, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2883 (1976)
- 12 A. M. Cazabat, D. Chatanay, D. Langevin, J. Meunier, *J. Chem. Soc. Faraday Discuss.*, **76**, 291 (1982)
- 13 A. Maitra, *J. Phys. Chem.*, **88**, 5122 (1984)
- 14 G. Haandrikman, G. J. R. Daane, F. J. M. Kerkhof, N. M. Van Os, L. A. M. Rupert, *J. Phys. Chem.*, **96**, 9061 (1992)
- 15 A. Goto, S. Harada, T. Fujita, Y. Miwa, H. Yoshiota, H. Kishimoto, *Langmuir*, **9**, 86 (1993)
- 16 B. K. Paul, S. P. Moulik, *Current Science*, **80**, 990 (2001)
- 17 I. A. Fallis, P. C. Griffiths, T. Cosgrove, C. A. Dreiss, N. Govan, R. K. Heenan, I. Holden, R. L. Jenkins, S. J. Mitchell, S. Notman, J. A. Platts, J. Riches, T. Tatchell, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 9746 (2009)
- 18 E. Carretti, E. Fratini, D. Berti, L. Dei, P. Baglioni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 8966 (2009)
- 19 R. Giorgi, M. Baglioni, D. Berti, P. Baglioni, *Acc. Chem. Res.*, **43**, 695, 2010
- 20 K. Holmberg, *Eur. J. Org. Chem.*, 731, (2007)
- 21 C. A. Bunton, *J. Phys. Org. Chem.*, **18**, 115 (2005)
- 22 R. A. Mackay, C. Hermansky, *J. Phys. Chem.*, **85**, 739 (1981)
- 23 C. J. O'Connor, E. J. Fendler, J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 600 (1973)
- 24 F. M. Menger, J. A. Donohue, R.F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 286 (1973)
- 25 C. Gómez-Herrera, M. M. Graciani, E. Muñoz, M. L. Moyá, F. Sánchez, *J. Coll. Interface Sci.*, **141**, 454 (1991)
- 26 C. Izquierdo, J. Casado, A. Rogriguez, M. L. Moyá, *Int. J. Chem. Kin.*, **24**, 19 (1992)
- 27 M. L. Moyá, C. Izquierdo, J. Casado, *J. Phys. Chem.*, **95**, 6001 (1991)
- 28 Y. L. Khmeltnitsky, I. N. Neverova, V. I. Polyakov, V. Y. Grinberg, A. V. Levashov, K. Martinek, *Eur. J. Biochem.*, **190**, 155 (1990)
- 29 L. García-Río, J. R. Leis, M.E. Peña, E. Iglesias, *J. Phys. Chem.*, **97**, 3437 (1993)
- 30 M. F. Ruasse, S. Motallebi, *J. Phys. Org. Chem.*, **4**, 527 (1991)
- 31 (a) F. Garnier, J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 3797 (1978) (b) G. A. Olah, *Halonium Ions*, Wiley: New York, 1975
- 32 (a) M. F. Ruasse, A. Argile, J. E. Dubois, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 7645 (1978) (b) M.F. Ruasse, J.E. Dubois, *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 1977 (1975)
- 33 G. Kimball, I. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 947 (1937)
- 34 H. A. Lebhafsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3513 (1939)

- 35 J. Strating, J. H. Wieringa, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 907 (1969)
- 36 T. P. Hamilton, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8360 (1990)
- 37 T. P. Hamilton, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7147 (1991)
- 38 E. Bienvenue- Goëtz, J. E. Dubois, *Tetrahedron*, **34**, 2021 (1978)
- 39 (a) M. F. Ruasse, B. L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **49**, 3207 (1984) (b) M. F. Ruasse, S. Motallebi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **349** (1988)
- 40 R. C. Fahey, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4681 (1966)
- 41 J. H. Rolston, K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1477 (1969)
- 42 M. F. Ruasse, S. Motallebi, B. Galland, J. S. Lomas, *J. Org. Chem.* **55**, 2298 (1990)
- 43 M. F. Ruasse, J. E. Dubois, *J. Org. Chem.*, **37**, 1770 (1972)
- 44 M. F. Ruasse, J. E. Dubois, *J. Org. Chem.*, **39**, 2441 (1974)
- 45 M. F. Ruasse, A. Argile, *J. Org. Chem.*, **48**, 202 (1983)
- 46 G. Mouvier, J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1441 (1968)
- 47 J. E. Dubois, E. Bienvenue- Goëtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2094 (1968)
- 48 E. Bienvenue- Goëtz, J. E. Dubois, *Tetrahedron*, **24**, 6777 (1968)
- 49 G. Barbier, J.E. Dubois, *J. Chim. Phys. Phys-Chim. Biol.*, **65**, 1989 (1968)
- 50 A. Modro, G. H. Schmid, K. Yates, *J. Org. Chem.* **42**, 3673 (1977)
- 51 J. E. Dubois, G. Mouvier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 617 (1968)
- 52 D. Grosean, G. Mouvier, J. E. Dubois, *J. Org. Chem.*, **41**, 3869 (1976)
- 53 J. Strating, J. H. Wieringa, H. Wynberg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 907 (1969)
- 54 S. Yamabe, T. Minato, S. Inagaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 532 (1988)
- 55 G. Bellucci, R. Bianchini, R. Ambrosetti, G. Engroso, *J. Org. Chem.*, **50**, 3313 (1985)
- 56 F. Garnier, J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3797 (1968)
- 57 M. F. Ruasse, S. Motallebi, B. Galland, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3440 (1991)
- 58 M. F. Ruasse, I. Blagoeva, P. Gray, *Book of Abstracts, ESOR IV-MMBP*, Newcastle upon Tyne, 1993
- 59 G. Bellucci, R. Bianchini, R. Ambrosetti, G. Ingrosso, *J. Org. Chem.*, **50**, 3313 (1985)
- 60 M. F. Ruasse, B. L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **49**, 3207 (1984)
- 61 M. F. Ruasse, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **28**, 207 (1993)
- 62 T. W. Bentley, G. Llewellyn, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **17**, 121 (1990)
- 63 I. Tohyama, K. Otozai, *Frezenius Anal. Chem.*, **293**, 282 (1978)
- 64 I. B. Blagoeva, P. Gray, M. F. Ruasse, *J. Phys. Chem.*, **100**, 12638 (1996)
- 65 Base de datos SciFinder
- 66 S. S. Atik, J. K. Thomas, *J. Amer. Chem. Soc.*, **103**, 3543 (1981)
- 67 P. D. I. Fletcher, A. M. Howe, B. H. Robinson, *J. Chem. Soc. Faraday Trans 1*, **83**, 985 (1987)
- 68 A. Jada, J. Lang, R. Zana, *J. Phys. Chem.*, **93**, 10 (1989)
- 69 J. C. Mejuto, *Reactividad Orgánica en Medios Microheterogeneos*. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 1996
- 70 C. Mathew, P. K. Patnjali, A. Nabi, A. Maitra, *Colloids Surf.*, **30**, 253 (1988)
- 71 (a) C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effect in Organic Chemistry*, Wiley-VCH: New York, 2003 (b) C. Reichardt, *Chem. Rev.*, **94** (1994)
- 72 J. E. Dubois, A. F. Hegarty, E. D. Bergmann, *J. Org. Chem.*, **37**, 2218 (1972)
- 73 A. Modro, G. H. Schmid, K. Yates, *J. Org. Chem.*, **42**, 3673 (1977)
- 74 L. Garcia-Rio, J. R. Leis, E. Iglesias, *J. Phys. Chem*, **99**, 12318 (1995)
- 75 H. Sleboka-Tilk, S. Motabelli, R. W. Nagorski, P. Turner, R. S. Brown, R. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8769 (1995)
- 76 R. A. McClelland, F. L. Cozens, S. Steenken, T. L. Amyes, P. Richard, *J. Chem. Perkin Trans 2*, 1717 (1993)